

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N° 192

THÈSE
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

M. Dominique FERY

né le 31 Mars 1947, à CAHORS (Lot)

présentée et soutenue publiquement le

5 MARS 1975

Titre de la thèse

LA PATHOLOGIE PLEURALE DE L'AMIANTE

(à propos de 13 observations)

Président : Monsieur le Professeur LEMENAGER



FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

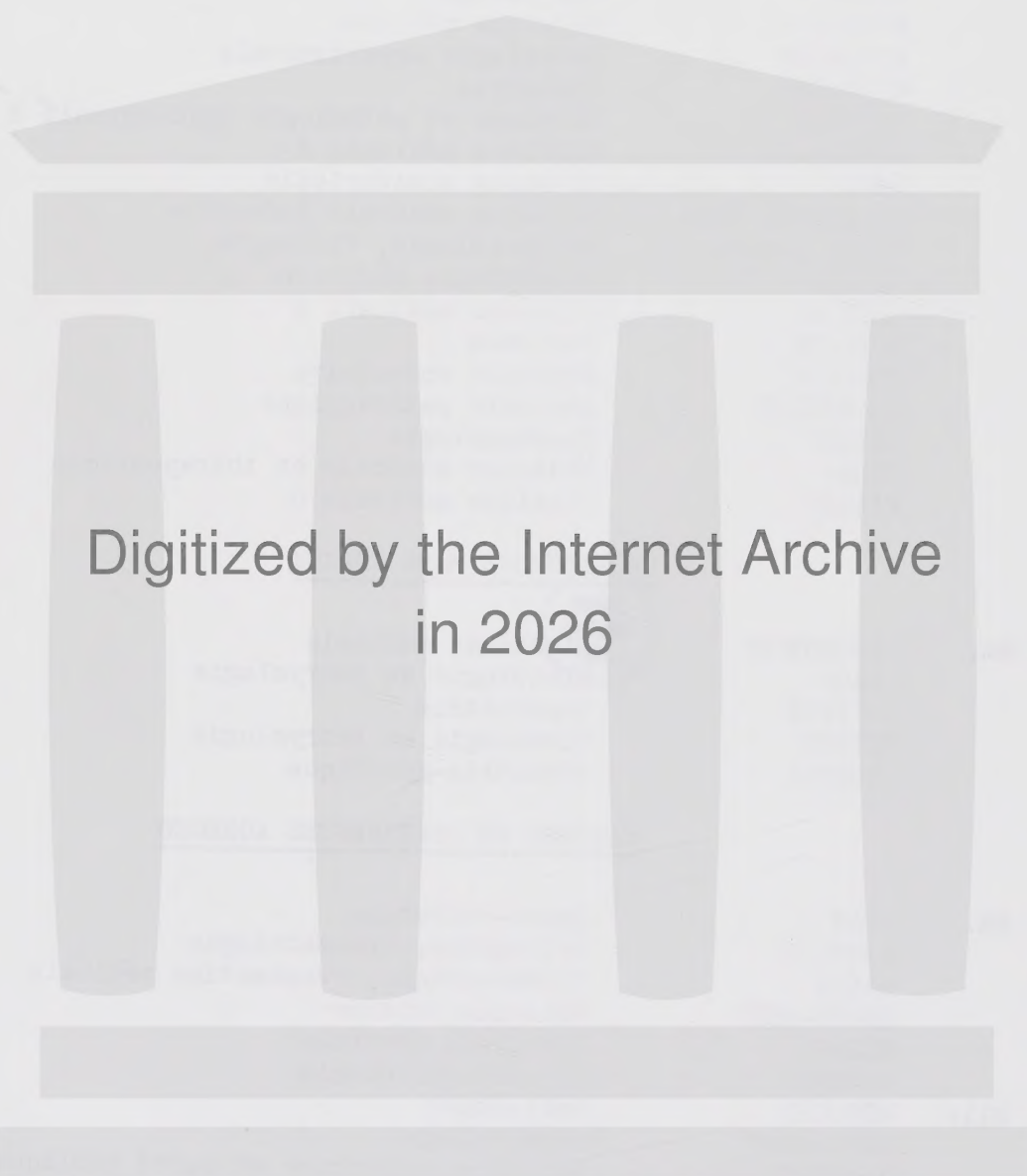
MM.	EVARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0008

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972,
l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux
opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs".

A la Mémoire de mon Père,

A ma Mère avec mon affection,

A ma Femme avec tout mon amour,

A ma Famille et belle Famille,

A mes Amis,

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LEMENAGER

Professeur de Clinique Médicale

Qui nous a guidé dans la réalisation
de cette thèse et nous a fait l'honneur
de la présider.

Qu'il trouve dans ce travail, le témoi-
gnage de notre gratitude et de notre
profond respect.

A Monsieur le Docteur LOYAU

Maître de Conférences Agrégé de Rhumatologie

En ~~hommage~~ reconnaissant pour la bienveillance
de son accueil et des conseils qu'il nous
a prodigués.

Nous lui exprimons ici la marque de notre
estime et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur EVRARD

Professeur de Clinique Chirurgicale

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
de nous juger.

Nous le remercions et lui exprimons
nos sentiments de respectueuse recon-
naissance.

A Monsieur le Professeur ROUSSELOT

Professeur d'Anatomie Pathologique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de
nous juger.

Nous le remercions et lui exprimons nos
sentiments de respectueuse reconnaissance.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux

A tous ceux qui durant nos études nous ont fait
profiter de leur savoir et de leur expérience.

LA PATHOLOGIE

PLEURALE DE L'AMIANTE

(A PROPOS de 13 OBSERVATIONS)

PROPOS DE LOI SUR LA RÉGULATION DE LA PÊCHE

- P L A N D ' E T U D E -

• Introduction

• Généralités sur l'amiante

- Etude minéralogique
- Méthodes de recherche des corps ferrugineux et des fibres.

• Manifestation Pleurale Maligne de l'Asbeste : la Mésothéliome

- Historique
- Manifestations cliniques
- Manifestations radiologiques
- Le liquide pleural
- Autres examens
- La Ponction biopsie et l'anatomopathologie
- Evolution
- Traitement
- Rapports Mésothéliome Asbeste
- Observations :
 - 3 cas d'origine professionnelle
 - 3 cas sans origine professionnelle
 - 1 cas de cancer bronchopulmonaire propagé à la plèvre chez une ouvrière asbestosique.

• Les Plaques Pleurales hyalines et calcifiées

- Etude clinique - radiologique
- Corrélations avec l'asbeste
- Observations :
 - 1 cas de plaque hyaline
 - 1 cas de plaque calcifiée avec cancer ostéolytique.

• Les Pleurésies bénignes de l'asbeste

- Etude clinique - radiologique
- Corrélations avec l'asbeste
 - les plaques pleurales
 - le mésothéliome
- Observations :
 - 4 cas de pleurésies chez des travailleurs de l'amiante.

• Conclusions

- I N T R O D U C T I O N -

L'asbestose, fibrose bronchopulmonaire provoquée par l'inhalation de poussières d'amiantes est une maladie de révélation récente, les premiers cas ayant été signalés au début de ce siècle en Grande Bretagne. L'évolution conduit à une insuffisance respiratoire chronique compliquée à un stade avancé d'une insuffisance cardiaque droite. Depuis une trentaine d'années, une nouvelle pathologie de l'asbeste apparaît se traduisant par l'atteinte de la plèvre ; elle sera l'objet de notre étude.

En premier lieu fut identifié le mésothéliome, tumeur pleurale maligne primitive dont les liens avec l'asbeste demeurèrent inconnus jusqu'aux travaux de WAGNER en AFRIQUE DU SUD qui mettaient en cause le crocidolite ou amiante bleue du CAP. TORIAF puis TITOT-JONABODES font connaître respectivement en 1965 et 1966 les deux premières observations françaises de cette association. Dès lors le couple mésothéliome asbeste suscite l'intérêt de nombreux chercheurs, mis en éveil par la nature de cette relation qui reste encore bien obscure. Plus récemment, l'amiantes fut reconnue à l'origine de processus pleuraux de nature bénigne ; placards hyalins et calcifiés, pleurésies "autonomes".

Nous évoquerons successivement quelques généralités sur l'amiantes, le mésothéliome et sa relation avec l'asbeste, puis d'autres aspects relevant de la pathologie pleurale bénigne : les plaques hyalines et calcifiées, enfin les pleurésies "autonomes" de l'amiantes.

La contribution personnelle à ce travail repose sur l'étude de 13 observations, 10 d'entre elles apparaissent comme la complication plus ou moins tardive d'un empoussiérage professionnel trouvant son origine dans les installations industrielles de notre région bas-normande. Leur répartition est la suivante :

- . 3 mésothéliomes observés en milieu professionnel.
- . 3 mésothéliomes chez des sujets non préalablement exposés, mais où l'asbeste, à des taux variables, put être identifié sur les pièces prélevées.
- . 1 cancer bronchopulmonaire épidermoïde avec extension pleurale chez une ouvrière asbestosique.
- . 4 pleurésies "autonomes" recueillies en un an chez des travailleurs de l'amiante.
- . 1 plaque hyaline de la plèvre, et 1 placard calcifié accompagnant un cancer ostéolytique chez deux sujets professionnellement exposés.

12 de ces 13 malades avaient subi une thoracotomie permettant une étude histologique et minéralogique des pièces de prélèvement pleuro-pulmonaire. Nous devons cette dernière investigation à la précieuse collaboration de l'équipe du C.E.R.C.H.A.R. dirigée par Monsieur LE BOUFFANT à qui nous exprimons ici tous nos remerciements, car c'est elle qui a permis toute la part originale de ce travail.

P R E M I E R E P A R T I E

L ' A M I A N T E

- G E N E R A L I T E S -

Avant d'aborder la pathologie de l'amiante, il est nécessaire de rappeler quelques généralités sur l'aspect minéralogique, les professions exposées, les méthodes de mise en évidence des corps ferrugineux et des fibres minérales.

I - ASPECT MINERALOGIQUE (95)

Asbeste, Amiante sont les noms commerciaux qui regroupent un grand nombre de fibres minérales de silicates, connues depuis la plus haute antiquité pour leur incombustibilité et utilisées comme isolant thermique. Le minéralogiste distingue deux groupes : les pyroxènes ou serpentines, et les amphiboles eux-mêmes divisés en sous groupes.

A - Serpentines (structure en feuillets)

L'asbeste chrysotile entre pour 90 % dans la production annuelle d'amiante, et possède une structure fibreuse. La grande longueur de ses éléments le destine à la fabrication de tissus d'amiante. On le dénomme aussi amiante blanc. C'est un silicate hydraté de magnésium (formule $Mg_6 Si_4 (OH)_8$). L'oxyde de fer, d'aluminium, ou le manganèse peuvent entrer dans sa composition à des taux peu élevés, mais ils en modifient les propriétés physicochimiques. L'aspect du minerai est vert, jaune ou gris.

Les principaux lieux de production sont : LE TRANSVAAL (AFRIQUE DU SUD). LA RHODESIE. L'ARIZONA, LA CALIFORNIE, LE VERMONT aux U. S. A. LE QUEBEC au CANADA, AKTOVRAK, SAJA, MINUSINSK en U. R. S. S. MADRAS aux INDES. LAI YUAU en CHINE.

L'antégorite diffère du chrysotile par sa structure lamellaire qui transforme complètement les caractéristiques optiques. La lézardite est peu utilisée

B - Les Amphiboles (structure en rubans)

sont classés suivant leur teneur en alcalins et en calcium.

1°) Les Amphiboles sans alcalins et sans calcium

- l'anthophyllite de formule $(\text{Mg}, \text{Fe})_7 (\text{OH})_2 \text{Si}_8 \text{O}_{22}$

a une faible teneur en fer alors que l'amosite a un taux plus élevé. Ce sont tous deux des silicates ferrugineux pour lesquels il existe une balance entre le magnésium et le fer.

Des éléments comme le calcium, le manganèse, le sodium peuvent remplacer le magnésium, mais dans des proportions infimes.

La structure est fibreuse. Le minéral est brun, vert, gris ou blanc. Les gisements d'anthophyllite sont situés aux U. S. A.

(SALL MOUNTAIN - HOLLYWOOD - Etat de GEORGIE) et en FINLANDE.

L'amosite est extraite en AUSTRALIE - EN AFRIQUE DU SUD

(TRANSVAAL).

2°) Les Amphiboles sans alcalins avec calcium comprennent :

- le trémolite $(\text{Ca}_2 \text{Mg}_5 (\text{OH})_2 \text{Si}_8 \text{O}_{22})$ libre en fer.

- l'actinolite de formule semblable mais plus riche en fer.

Ils sont de structure fibreuse.

Le trémolite est extrait en ITALIE.

3°) Les Amphiboles avec alcalins

- Riebeckite ou soda hornblende, dont la variété la plus connue est le crocidolite, est un silicate ferrosodique

$(\text{Na}_2 \text{Fe}^{3++} \text{Fe}^{2++} (\text{OH})_2 \text{Si}_8 \text{O}_{22})$. Le crocidolite

ou amiante bleu, de structure fibreuse, est plus riche

en potassium et en magnésium.

La BOLIVIE - L'AFRIQUE DU SUD - l'Australie sont les principaux fournisseurs de ce minerai. Ces amphiboles acides et résistants servent à la fabrication de ciments, de moulures, de filtres industriels..

II - LES METIERS EXPOSES

Les principaux centres miniers sont situés en RUSSIE - au CANADA - en AFRIQUE DU SUD, aux U. S. A. - en AUSTRALIE et correspondent aux lieux où la pathologie afférente à l'asbeste est la plus fréquente. Les fibres légères, résistantes à la chaleur, à la tension, sont indispensables à de nombreuses branches de l'industrie moderne. Les professions soumises au contact du minerai sont très nombreuses. Nous rappellerons les grands secteurs qui traitent l'asbeste :

- l'extraction où le minerai est récupéré par minage ou broyage.
- la transformation et le traitement des fibres : filage - cardage - tissage.
- la fabrication de matériaux contenant de l'asbeste : tambours de freins, d'embrayage, plaques de ferrociments, produits de calorifugeage, peintures etc...
- la manipulation d'objets à base d'amiante.

Les travailleurs de l'amiante connaissent ordinairement les risques encourus et se conforment aux précautions préconisées par la médecine du travail. D'autres, qui s'avèrent très nombreux, ignorent qu'ils manipulent l'asbeste et méconnaissent les risques de l'empoussiérage, auxquels, à leur insu, ils sont exposés. C'est le cas de certaines entreprises, installées dans des locaux mal aérés. Les plus récents travaux révèlent la répartition très large de la pollution asbestosique

dans l'air inhalé, particulièrement dans les villes et au voisinage des chantiers de construction. Pour PLANTEYDT (135) 2 secteurs sont redoutables par leur haut risque polluant : l'industrie du bâtiment et l'industrie navale qui utilisent pour la protection des poutrelles métalliques, des revêtements à base d'amiante. Selon BROUET et COLL (26) l'examen nécropsique des poumons de citoyens a confirmé avec une très grande fréquence cet empoussiérage.

III - MODES D'IDENTIFICATION DES CORPS FERRUGINEUX et des FIBRES d'AMIANTE

A - La mise en évidence dans l'expectoration et les produits d'aspiration bronchique

Les méthodes utilisées concentrent les corps asbestosiques dispersés dans l'expectoration. Ce sont des méthodes simples, peu coûteuses, mais contestées actuellement quant à l'interprétation des résultats. Les concentrations sont obtenues par centrifugation et seules les méthodes de dissolution diffèrent.

STEWART (161) utilise l'antiformine à quantité égale de crachats à 37°, additionnée de 4 à 5 fois son volume d'eau en fin d'opération.

Après décantation le surnageant est soustrait à la pipette. Le reste centrifugé à vitesse modérée est monté entre lame et lamelle.

SEBALD (147) propose une fluidification par la soude à 4% à 37°, le reste des opérations étant à peu près identique. Les lectures se font au microscope après montage sur baume du CANADA, ou encore après coloration par le ferrocyanure de potassium. On distingue ainsi les fibres d'amiante, brillantes, réfringentes, incolores, allant de quelques microns (10^μ) à 100 - 200 microns de longueur pour une largeur n'excédant pas 15^μ et les corps asbestosiques formés d'un axe central constitué lui-même d'une fibre d'amiante et d'une gaine périphérique

qui prend diverses colorations : jaune d'or à brune avec le baume du CANADA, bleue verte avec le ferrocyanure, l'intensité de la teinte étant fonction de la richesse de la gaine en fer. L'aspect général est très variable suivant le modelage de la gaine qui entoure la fibre, sur toute sa longueur ou seulement sur une partie laissant des segments de fibre nus. Des formes en massue, en haltère, en clou, ou monoliforme sont observées. Le squelette de la gaine est protéinique enserrant dans ses mailles du fer d'origine endogène dû à la destruction de l'hémoglobine au niveau de la fibre (rôle hémolytique de la fibre).

Ces corps furent observés au début chez des ouvriers exposés à l'amiante d'où le nom de "corps asbestosiques" ou "curious bodies".

Ce terme est réfuté par bon nombre d'auteurs (65-69). En de récents travaux ils remettent en cause la nature de la fibre centrale.

GROSS (67) a été conduit devant le grand nombre de sujets porteurs de ces corps dans les centres urbains importants à rechercher d'autres agents responsables. Silliamanite, carbure de silicium, laine de verre, talc, charbon, ont donné expérimentalement les mêmes aspects.

L'injection par voie intratrachéale de poussières de silicate d'aluminium chez les hamsters a entraîné la formation de structures rigoureusement identiques aux corps asbestosiques (67). Cependant leur recherche constitue encore un des critères nécessaires au diagnostic d'asbestose.

L'examen microscopique retrouve en outre, des fibres minérales, des cellules géantes, des macrophages contenant ces filaments entiers ou fractionnés. Le terme de corps à fibre minérale (65) ou plus simplement de "corps ferrugineux" caractérisant la gaine et non la fibre est actuellement plus employé, et à juste titre que celui de "corps asbestosiques"

qui impliquait une signification étiologique trop exclusive.

L'organisme réagirait de la même façon lorsque son taux d'épuration à une fibre donnée serait dépassé, quelle que soit la fibre minérale inhalée (94). Cette méthode n'est qu'un élément d'orientation et d'autres investigations physiques seront nécessaires pour affirmer la nature de la fibre centrale. Une notion d'empoussiérage, associée à la présence de corps ferrugineux dans l'expectoration, permet de penser que ceux-ci sont d'origine asbestosique.

B - Mise en évidence dans le tissu pulmonaire

La recherche se fait sur de simples coupes de tissu lors d'examens histo-pathologiques ; mais les chances de découvrir des corps ou des fibres sont rares, si des colorations spécifiques, n'ont pas été faites. Les techniques par examens de frottis de tissu pulmonaire traités comme précédemment donnent de meilleurs résultats, non exploitables quantitativement.

C - Les Méthodes de concentration

Elles permettent l'extraction du maximum de corps ou de fibres d'un volume donné de matière organique, par diverses méthodes.

Les résultats encourageants prouvent la sensibilité accrue de ces méthodes, avec possibilité de comptage et d'examen plus approfondi de la fibre centrale.

- L'une d'elles utilisée au C. E. R. C. H. A. R. (37-101) élimine les matières organiques par la méthode "low temperature dry asber".

L'échantillon à examiner est placé dans une chambre d'oxydation où circule un courant d'oxygène soumis à un champ électrique de haute fréquence. La combustion se fait grâce à l'oxygène naissant, à l'ozone, à une température relativement basse, de l'ordre de 150°.

Les fibres restantes après attaque par l'acide chlorhydrique à froid pour éliminer la gaine ferrugineuse, sont examinées, suivant les différentes techniques.

- BIGNON (14-17-69) utilise une méthode de filtration : l'échantillon est fixé dans une solution dépoussiérée de formol à 10 %. Les éléments organiques sont dans ce cas ci détruits par un processus chimique à 50° par une solution à 50 % d'hypochlorite de soude. Lorsque la fluidification est satisfaisante une filtration sous vide est pratiquée sur membrane millipore de 3 microns. Les tubes sont rincés plusieurs fois de façon à recueillir toutes les fibres minérales. Le filtre est monté entre lame et lamelle dans une résine synthétique. La numération se fait au microscope optique pour des fibres de longueurs supérieures à 10 μ et de largeurs supérieures à 1 μ . Méthode simple, sensible, elle permet un comptage que pour les fibres de taille optiquement visible. Les chiffres avancés par les auteurs montrent une sensibilité accrue, vis-à-vis des méthodes traditionnelles. Dans des groupes d'ouvriers empoussiérés, on retrouve 57 % de corps ferrugineux par cette méthode, et 22 % pour les sujets examinés par DESBORDES (42) par un processus classique. Ces procédés utilisent tous les matériels organiques : expectoration - tissu pulmonaire (pleural - tumoral) - produits d'exploration endoscopique.

D - L'Analyse thermique différentielle (13)

Un échantillon est soumis à une température de 400° C dans une étuve, pendant 5 heures. Ensuite il est broyé, pesé et introduit dans un creuset. On mesure les phénomènes énergétiques de la matière lorsqu'elle est soumise à une variation de 20 à 110° C, à une vitesse de chauffe de 20° par minute. Les réactions sont soit endothermiques, soit exothermiques et se traduisent pas un pic en plus ou en moins

d'intensité variable. Le pic est caractéristique d'un élément contenu dans l'échantillon, mais il faut des quantités relativement importantes de matières pour que ce phénomène soit perceptible et analysable (0,1 mg par exemple pour un quartz de 50 μ). Appliquée aux fibres d'amiante, elle permet la distinction entre les fibres du groupe des serpentines (antégorite - chrysotile) à réactions énergétiques positives, et les fibres du groupe des amphiboles : (trémolite - actinolite) à réaction énergétique nulle. L'oxydation des corps ferrugineux gêne la lecture des résultats en parasitant les différents pics.

E - L'examen au microscope polarisant (crachats et tissu pulmonaire)

Il permet la recherche de particules biréfringentes sur lesquelles les différentes mesures ont été faites en microscopie optique.

L'intérêt consiste à établir un portrait, une fiche optique de la fibre observée, grâce à des examens en lumière naturelle, polarisée et parallèle, polarisée et convergente. L'ensemble de ces caractéristiques conduit à la reconnaissance des différentes particules, ce qui revient à l'exogène, à l'organique et à l'inorganique. La seule limite est, comme en microscopie optique simple, le pouvoir de séparation des lentilles et de nombreuses précautions devront être prises lors de la préparation pour éviter l'introduction de particules exogènes. La présence de microcristaux, d'agrégats de matières organiques peut fausser les résultats. La méthode de micro-incinération à basse température est un élégant moyen de parer à ces difficultés en multipliant les fibres, mais elle pourrait en modifier la qualité (37).

F - Les Méthodes d'analyse électronique

a) la microscopie électronique (13-40-166) nécessite une grande minutie de préparation. Après concentration, les corps ferrugineux sont prélevés par micromanipulation et posés sur des supports qui sont métallisés à l'or. Les forts agrandissements permettent l'étude de la gaine, de la fibre centrale, et la reconnaissance éventuelle de cette dernière.

b) la microscopie électronique à balayage (15-64) étudie la morphologie de la fibre tridimensionnellement mais avec un pouvoir de résolution moindre qu'en microscopie électronique à transmission. L'image est obtenue grâce au comptage des électrons secondaires, leur nombre dépendant pour une énergie d'attaque donnée de l'angle : direction du flux d'électrons, surface bombardée. Les électrons forment un signal électrique développé sur un électroscope. Par ces moyens on a eu confirmation de la structure entrevue en microscopie traditionnelle, en précisant la forme des éléments de la gaine, de type géométrique (cône, sphère, cylindre) centrés sur la fibre, séparés ou non par des distances variables qui laissent la fibre nue. La surface est irrégulière, et ils sont reliés entre eux par des ponts. La fibre centrale est faite elle-même d'une quantité de petites fibres qui s'écartent en fourche aux extrémités avec des dépôts de type ferrugineux, irréguliers. Ceci les distingue des corps ferrugineux à fibre opaque, aplatis, à gaine continue, à surface irrégulière, aux extrémités en massue. La forme en massue de la microscopie optique semble donc ne pas être d'origine asbestosique.

c) la microsonde électronique (15-64) analyse les phénomènes secondaires, ceux de luminescence en particulier. Les rayons X étudiés

grâce à un spectrographe dispersif aident à trouver la composition chimique élémentaire, de la zone balayée par le faisceau. De même la quantité d'électrons rétro diffusés est fonction de la structure chimique de la fibre et servira à l'analyser. Le pouvoir de résolution est de l'ordre de 20 000 Å. Elle est applicable à des éléments inorganiques de nombre atomique $Z > 5$, à des concentrations minimales, supérieures à celles à 10^{-4} g/g.

3) Diffraction aux électrons (101).

Les fibres sont recueillies après passage au four à plasma d'oxygène. Ce dernier élimine la gaine ferrugineuse qui perturberait les résultats. L'ensemble est dilué, filtré sur une membrane à micropores, recouverte d'un film de carbone. Le filtre est détruit en fin d'opération. Le microscope électronique repère la fibre à analyser, qui est soumise à un flux d'électrons dont on étudie la diffraction. Des diagrammes cristallins caractéristiques de la composition de la fibre sont établis. La méthode par diffraction aux électrons utilise peu de matière, moins que la diffraction par rayons X. Cette dernière utilise le même procédé, le bombardement se faisant par rayons X. La lecture se fait sur un diagramme, spécifique de la fibre analysée. Par comparaison avec des diagrammes standards de fibres connues, il est relativement facile de cerner le type d'amiante.

En conclusion : Les données retenues, quoique expérimentales, peuvent seules donner la composition et la nature exactes de la fibre centrale d'un corps ferrugineux. L'identification, la numération et la granulométrie sont dans leurs possibilités. C'est à partir de ces méthodes que des constatations épidémiologiques précises pourront être effectuées.

D E U X I E M E P A R T I E

LE MESOTHELIOME : LA MANIFESTATION PLEURALE MALIGNNE DE L'AMIANTE

PATHOLOGIE PLEURALE MALIGNE : LE MESOTHELIOME

DEFINITION - HISTORIQUE

Tumeur rare (0,07 % des autopsies pour HOCHBERG 77) il y a quelques dizaines d'années, posant encore quelques problèmes anatomo pathologiques, celle-ci voit actuellement son taux de fréquence augmenter pour les raisons suivantes :

- l'accroissement des connaissances médicales et le perfectionnement des méthodes paracliniques.
- l'attention particulière portée à cette tumeur depuis la découverte de sa relation avec l'amiante.

Ce dernier fait a été soulevé par WAGNER en 1960 (176) année où 30 observations de victimes de ce cancer primitif, exposées professionnellement ou non, dévoilèrent les rapports entre le mésothéliome et la fibre d'asbeste. Si cette série était la première concernant des tumeurs pleurales primitives, LYNCH et SMITH en 1935 (110) à propos d'une observation de cancer bronchopulmonaire avaient déjà attiré l'attention sur la possibilité d'un rôle carcinogénétique joué par l'amiante.

Il paraît simple d'admettre actuellement que le mésothéliome pleural naît de la couche endothéliale de la plèvre, ceci après de nombreuses hypothèses, conduisant aujourd'hui encore à une histogénèse discutée.

Les premières tumeurs pleurales primitives sont signalées en 1767 par LIEUTAUD. Le premier différend surgit à propos de son origine. VIDAL qui présentait la première observation d'un cancer primitif s'oppose à BROCA qui tenta d'en démontrer l'origine métastatique.

Actuellement la notion de tumeur pleurale primitive est admise, mais si WAGNER (1871), SCHULTZ et EPPINGER (1876), DIEULAFOY (1866), EWING (1922) KLEMPERER et RABIN (1931) défendaient déjà cette position, leurs opposants : UNVERRICH (1882), ROBERTSON (1924), CARDARELLI (1924), WILLIS (1948) (185) croient pouvoir affirmer que ces formations malignes sont les métastases de néoplasme non identifié. EPPINGER (1876) leur attribue le nom d'endothéliome. ENGELBACH qui avance l'hypothèse de prolifération des cellules de recouvrement des séreuses, s'oppose à celle de NEELSEN (1882) qui croit au développement cellulaire à partir des vaisseaux lymphatiques.

Suivant les aspects, des formes sarcomateuses (RENZI 1893) MARCHAND (1913) et des formes épithéliomateuses (FISCHER WASELS 1932) ont été différenciées.

Le terme de pleurome proposé par CORNIL ne convenait pas par la localisation purement pleural d'un processus pluri coelomique.

MAXIMOW (116) en 1927 affirme la double potentialité conjonctive et épithéliale des cellules dites mésothéliales, concept déjà pressenti par EWING en 1922 et confirmé par les expériences de STOUT - MURRAY (164). Le terme de "mésothéliome" est accepté.

Pour BOLCK (1952) (22) "La formation de cavités intérieures avec bordure de structure épithéliale" est l'un des points définissant le caractère de la prolifération mésothéliale. EVEN et SORS (54) proposent une classification en considérant le mésothéliome malin diffus comme la seule tumeur pleurale primitive dont le point de

départ soit la cellule mésothéliale. Deux formes histologiques sont nécessaires pour le diagnostic. Mais GILY (59) considère qu'un seul de ces aspects microscopiques est suffisant pour qu'il soit le support d'un mésothéliome. STOEIBNER et MIECH (1970) (120) pensent que le dernier mot revient à la microscopie électronique : un sarcome fibroblastique en microscopie optique peut s'avérer être un mésothéliome à l'examen en microscopie électronique.

DESCRIPTION CLINIQUE DU MESOTHELIOME

Cette tumeur survient avec prédilection chez l'homme, et certaines statistiques le prouvent (11 - 120 - 131 - 186).

- MIECH	100 %
- BIEHL	75 %
- WITHWELL	75 %
- OELS	80 %

sont des hommes.

L'âge de survenue est très variable puisque des cas d'enfants jeunes ont été signalés (3° observation de BLANC - enfant de 11 ans (18) mais l'âge de survenue peut être évalué dans une fourchette de 40 à 70 ans (34).

DEBUT

Il est le plus souvent insidieux, progressif, sans signes spécifiques. L'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, la petite fébricule sont déjà tardifs. La dyspnée, les douleurs thoraciques sont tellement banales que peu d'attention leur sont portées. Dans les premières phases de la maladie il y a peu ou pas d'atteinte de l'état général (81-153-189), mais dans son observation MOREL (124) note un important amaigrissement. Pour BLOCH (19) une dissociation température pouls

serait très importante : la fébricule est à 38° pour un pouls de 120 - 130, la tachycardie étant due à la compression des plexus cardiaques. Le début peut être brutal avec douleur thoracique en coup de poignard, dyspnée aiguë, toux paroxystique. Un pneumothorax, un hémopneumothorax sont des formes inaugurales rares d'un mésothéliome (85-175).

LA PERIODE D'ETAT

voit la majoration des signes de début.

La douleur est de type continu, tenace, permanente avec des paroxysmes nocturnes à type de tiraillement, piquûre, brûlure profonde, rebelle aux antalgiques les plus puissants, siégeant en général à la base de l'hémithorax irradiant vers la colonne thoracique et l'hypochondre du même côté. Elle est majorée par la toux, l'inspiration profonde. Ces douleurs peu marquées et espacées vont devenir intenses, constantes, en rapport avec un épaississement de la plèvre pariétale, ou une extension vers les différents plans, en particulier vers le nerf intercostal, son atteinte indiquant la hauteur de la lésion.

Thoracotomie, cordotomie pourront soulager le malade.

Dans d'autres cas, la douleur sera une gêne, une sensation de pesanteur, en rapport avec une pleurésie secondaire.

On observe parfois une attitude scoliotique par processus antalgique et rétraction pleurale (81).

La dyspnée : moins constante que la douleur, est un signe révélateur, fonction de l'importance des algies, de l'envahissement, de l'étendue de l'épanchement. C'est une respiration courte, limitée par la douleur.

La toux : est non spécifique. Signe fonctionnel banal, d'irritation, elle est sèche, sans rythme, ni horaire particulier.

Les hémoptysies : sont rares et seraient dues à des troubles vasomoteurs périphériques (85).

Les hypersudations : de l'hémithorax sont liées à des modifications du tonus sympathique.

Les signes généraux : sont très variables, anorexie, amaigrissement, asthénie, ou au contraire un état normal contrastant avec la gravité de la maladie.

L'EXAMEN PHYSIQUE

Le mésothéliome malin diffus peut entraîner des ostéo arthropathies comme les tumeurs bénignes, les carcinomes, mais ce signe est davantage en faveur d'un mésothéliome localisé (35). L'hippocratisme digital est variable, généralement peu fréquent, mais une asbestose évoluée peut majorer ce signe. Inspection - palpation - percussion - auscultation retrouveront les signes classiques d'épanchement lorsque celui-ci existe. L'hémithorax sera alors immobile, bloqué en expiration, espaces intercostaux figés. Une déformation thoracique avec chute de l'épaule, rétrécissement des espaces intercostaux, et une scoliose à concavité homolatérale, réalisent le syndrome de TOBIAS ESCUDERO, aussi bien dans les formes avec épanchement que sans épanchement (11) et traduit une atteinte de la base. L'extension vers l'apex se manifestera par un syndrome de PANCOAST TOBIAS (46).

Schématiquement les tumeurs de petit volume, sans épanchement, sont d'une latence absolue, par contre les tumeurs volumineuses risquent de donner des signes de compression : oedème de la paroi - circulation veineuse collatérale, dysphonie, troubles du rythme, ou un syndrome pseudo pleurétique : matité à limite supérieure convexe, abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire, égophonie et pectoriloquie aphone, mais ponction blanche.

L'examen reconnaît les formes sèches sans épanchement, douloureuses, moins fréquentes que les formes avec pleurésie (4 cas sur 10 pour WEBER (182) et les formes avec épanchement, insidieuses, à dyspnée progressive. La collection de moyenne ou grande abondance est séro-hémorragique, récidivante jusqu'à devenir intarissable.

ETUDE RADIOLOGIQUE

Examen nécessaire, indispensable de tout bilan pneumologique, il permet la visualisation des images tumorales, et l'étude de l'épanchement. Lorsque ce dernier existe, il se présente sous la forme classique d'une pleurésie de la grande cavité avec courbe de Damoiseau (117) pouvant même occuper tout l'hémithorax. Le comblement d'un cul de sac, le cloisonnement, sont d'autres formes classiques. L'épanchement est limité par une courbe floue, un contour supérieur à pente irrégulière vers l'extérieur, avec des zones localisées plus denses. Les images festonnées ou mamelonnées de la plèvre pariétale, des scissures sont hautement suspectes de malignité dans un épanchement chronique dont la preuve n'a pas été faite. Les clichés opposent dans les formes sèches ou après évacuation, les tumeurs localisées à prédominance sus diaphragmatique antérieur, pariétal et basal, les tumeurs diffuses envahissant surtout les plèvres diaphragmatiques, médiastinales, axillaires sous forme d'épaississement irrégulier, qui refoulent le parenchyme pulmonaire. Sur celui-ci, des petits bourgeons de cellules malignes dessinent un contour grignoté mûriforme. L'association d'opacités polycycliques et d'un épaississement pleural évoque un processus malin. Les ouvriers de l'asbeste atteints de mésothéliome se signalent parfois par des calcifications pleurales.

Trois grandes formes permettent de classifier les images radiologiques de mésothéliome diffus :

- a) la forme végétante accompagnée de pleurésie, est la plus rencontrée. L'association d'opacités multiples, denses, parfois pseudo kystiques réalise une tumeur polycyclique, avec lobulation dans les formes postéro inférieures.
- b) la pachypleurite (97) au début peut s'accorder avec un épanchement, mais la soudure des feuillets amènera un tarissement de celui-ci. Une ligne opaque d'épaisseur variable fonction de l'incidence, suit partiellement ou totalement le bord irrégulier du parenchyme, se prolongeant parfois dans les scissures par des excroissances, des bourgeons tumoraux. Dans un deuxième temps elle pourra évoluer vers le type mamelonné.
- c) la forme circonscrite responsable de syndrome de localisation, tel que celui de PANCOAST TOBIAS (124) se présente comme une masse irrégulière, limitée, à progression intraparenchymateuse.

Des érosions costales, une rétraction, une rigidité de l'hémi thorax (34) ainsi que d'autres envahissements thoraciques seront recherchés sur le film : atteinte du poumon opposé - effacement de l'angle vertébro phrénique - ostéolyse etc....

Les mésothéliomes localisés sont denses, homogènes, à contours nets, au contact de la paroi thoracique, dans les scissures, projetant des images de type intrapulmonaire, médiastinal ou diaphragmatique.

Le pédicule qui relie la tumeur à la plèvre peut être visualisé sous

certaines incidences. L'extension, la forme, la topographie seront soigneusement étudiées. Dans les cas extrêmes, l'envahissement de tout l'hémithorax refoulant le médiastin et laissant une petite clarté pulmonaire centrale crée l'hémithorax gelé (81). Parmi les autres techniques radiologiques utilisées nous citerons :

- les angiographies pour étudier d'éventuelles compressions vasculaires.
- les artériographies pour analyser la vascularisation tumorale.
- la pneumoséreuse (24), possible lorsqu'il n'existe aucune symphyse pleurale, consiste à injecter de l'air dans la cavité pleurale, ou à soustraire une quantité de liquide pour la remplacer par de l'air. Elle permet de rattacher une lésion à une origine pleurale. Des tomographies pourront compléter l'étude.

ETUDE DU LIQUIDE PLEURAL

La ponction pratiquée dans un but explorateur, ou thérapeutique, ramène un liquide hémorragique, séro-hémorragique ou fibrineux citrin clair. KADENDE (86) a observé la transformation d'un liquide d'un type séro-fibrineux en un liquide hémorragique, à un stade plus tardif, fait déjà noté par LAMY (97).

ZUCK (189) sur 263 observations dénombre 30 % d'hémorragiques et 70 % de séro-fibrineuses, alors que KADENDE sur 90 observations relève 45 % de séro-fibrineuses, et 55 % d'hémorragiques. L'écoulement du liquide est parfois rendu difficile par sa coagulation dans l'aiguille, phénomène lié à la présence d'acide hyaluronique. La hyaluronidase peut parer ce petit inconvénient lors d'une thoracentèse.

L'ETUDE CYTOLOGIQUE

se fera rapidement après le prélèvement pour éviter la dégradation des cellules, sur les derniers centimètres cubes de liquide de façon à obtenir une concentration maximum de cellules. La formule retrouvera des hématies en proportions variables avec une formule blanche mixte à prédominance lymphocytaire. Les cellules mésothéliales exfoliées (127) de type polymorphe, isolées ou groupées sont des cellules géantes, aux noyaux plurilobés, siège de nombreuses mitoses, aux plasmodies monstrueuses. Il conviendra de les différencier d'aspects voisins rencontrés lors de mitoses non cancéreuses, de modifications des cellules dans le liquide pleural, de cancers métastatiques (10).

CASTELAIN et coll. (30) ont pu faire 10 fois le diagnostic de mésothéliome par cette méthode, OELS (131) 15 fois sur 25, NAYLOR (127) 4 fois sur 6, DELARUE et DEPIERRE (41) 3 fois sur 12.

ETUDE CHIMIQUE

Les protides à 30 g et plus par litre, un rivalta positif caractérisent un liquide d'exsudat.

Le test le plus important, est la mise en évidence d'acide hyaluronique qui est un bon argument clinique en faveur du mésothéliome.

Il fut isolé la première fois en 1940 par MEYER et CHAFFEE (119) chez un malade présentant un mésothéliome pleuro péritonéal.

En 1962 WAGNER - MUNDAY - HARRINGTON (177) perfectionnent la méthode en mettant en évidence l'acide hyaluronique au sein même des cellules productrices. La présence de celui-ci n'est pas constante surtout dans les formes à épanchements fluides.

LES METHODES DE DOSAGE (20)

Nous citerons la méthode de précipitation de la hyaluronate protéine en milieu acide (70), la méthode de formation de complexes mucopolysaccharide - ammonium quaternaire par le chlorure de cetyl pyrinidium dont les complexes sont ensuite séparés et extraits par des solutions salines de concentrations croissantes, sur supports inertes poreux (colonne ou papier fibre de verre).

LES METHODES LES PLUS SENSIBLES SONT ACTUELLEMENT :

- le dosage avec précipitation de l'acide hyaluronique par l'éthanol (168) donne des faux positifs dans certaines pleurésies à cause de la présence de mucopolysaccharides acides sulfatés.
- le dosage par dilution isotopique permet une sensibilité de l'ordre du microgramme, mais elle est complexe, relevant de quelques laboratoires de recherche.
- le dosage par électrophorèse de zone en gel d'agarose où l'acide hyaluronique est débarrassé de ses liaisons protéiques qui gênent son isolation, par la L cystéine. L'acide migre entre la sérumalbumine, et les mucopolysaccharides sulfatés. L'hyaluronidase fait disparaître la fraction électrophorétique correspondant à l'acide hyaluronique.

Cette méthode n'est pas aussi sensible que la suivante.

- Isolation de l'acide hyaluronique par chromatographie échangeuse d'ions sur Ecteola - cellulose. Le liquide pleural réduit par la cystéine est introduit en haut d'une colonne d'Ecteola cellulose, et est soumis à des éluions par des liquides tamponnés, à des doses progressivement décroissantes de chlorure de sodium. L'acide hyaluronique est dosé par réaction au carbazol qui titre les acides

uroniques. Dans ce cas, les résultats s'expriment en mg, d'acide glucuronique par litre de liquide pleural. (Cette méthode peut s'appliquer aux tissus tumoraux).

Pour HAVEZ et TACQUET (74) 7 fois sur 8 dans 70 prélèvements la présence d'acide hyaluronique était significative. Pour FABER et RASMUSSEN (55), des concentrations égales ou supérieures à 0,8 mg/ml sont les témoins d'une sécrétion sous jacente mésothéliomateuse permettant d'éliminer un épithélioma glandulaire ou un cancer bronchique.

LES METHODES HISTOCHIMIQUES

utilisent le tissu tumoral. Plusieurs phases sont nécessaires :

- Etude de la métachromasie par le bleu de toluidine à PH variable.
- Etude de la coloration par le bleu alcian à PH variable.
- Etude au fer colloïdal pour la mise en évidence des mucopolysaccharides carboxyliques.
- Etude de l'hydrolyse par la hyaluronidase après une coloration au bleu alcian.
- Etude de la digestion par la neuraminidase après coloration au bleu alcian, pour isoler les sialomucines et les éliminer.

La première de ces méthodes donne des résultats divergents, proportionnels aux taux d'acide ; elle est interprétable pour un PH supérieur à 3,5. Les méthodes au bleu alcian, au fer colloïdal, sont légèrement plus sensibles, mais les liquides d'épithéliomas mucosecrétants digestifs ou ovariens positivent les tests par la présence de sialomucines. L'acide hyaluronique et l'acide sialique (mucopolysaccharides acides

carboxyliques) positivent le test au bleu alcian à PH 2,5. L'hydrolyse par l'hyaluronidase sensible et précise, n'agit pas sur l'acide sialique.

RESULTATS (20-47-83)

Un parallélisme existe entre le type histologique de la tumeur et la présence d'acide hyaluronique, les formes épithéliales étant seules secrétantes. Deux hypothèses sont envisagées : Les cellules de type épithélial acquièrent par leur fonction un potentiel sécrétant, ou alors la sécrétion qui serait le propre de toutes les cellules disparaîtrait lors de l'égouttage périphérique (83).

PONCTION - BIOPSIE

La biopsie peut transformer une suspicion de tumeur maligne de la plèvre, évoquée par la clinique, la radiologie, la chimie en diagnostic sur lorsque le quantitatif et le qualitatif sont suffisants. La biopsie transpariétale se fait à l'aveugle après repérage radiographique, par l'introduction d'un trocart type ABHRAMS ou VIM SILVERMANN dans un espace intercostal. Simple à mettre en oeuvre, elle présente plusieurs inconvénients ; elle nécessite un épanchement d'une quantité suffisante ; elle risque d'ensemencer son trajet par des cellules cancéreuses ; elle peut entraîner une hémorragie intrapleurale. Les tumeurs médiastinales diaphragmatiques apicales dorsales ne sont pas accessibles. Mais surtout l'impact très réduit du prélèvement n'autorise pas, bien souvent, un examen histologique fiable.

LA PLEUROSCOPIE

Elle permet l'étude macroscopique de la tumeur, et une biopsie sous

contrôle de la vue. C'est une méthode endoscopique qui demande une grande asepsie et un malade bien préparé, ayant une fonction respiratoire peu entamée, une cavité pleurale avec un épanchement sans adhérences. Ces conditions sont rarement remplies pour le mésothéliome. Les zones médiastinales, les coupes diaphragmatiques ne seront pas accessibles et une thoracotomie exploratrice à minima est préférable. Dans le cas de tumeurs localisées, c'est une masse pédiculée ou sessile. La surface est régulière ou irrégulière, peu vascularisée ou vascularisée. Ces différents critères cliniques évoquent une évolution bénigne ou maligne. Les tumeurs diffuses outre leur développement sont mamelonnées, végétantes, vascularisées, de couleur variable. La pachypleurite apparaît comme un épaississement blanchâtre, lardacé de la plèvre, avec des voussures, ou de petits bourgeons tumoraux. Les aspects en amas de fraises, en frai de poissons (102) sont classiquement décrits.

LA THORACOTOMIE EXPLORATRICE apparaît le plus souvent nécessaire pour obtenir un prélèvement suffisamment étendu au prix d'une petite intervention avec possibilité de bien reconnaître l'aspect de la tumeur et son extension.

LA BRONCHOSCOPIE découvre ou élimine un néoplasme des voies bronchiques accessibles au bronchoscope. Elle n'écarte pas un cancer bronchique périphérique ou pleural. La broncho aspiration et la biopsie sont de règle.

Si classiquement au cours des mésothéliomes, l'aspiration est négative, dans certains cas des cellules malignes ont été isolées. La biopsie peut montrer un envahissement des voies aériennes. La déviation de

l'arbre bronchique est un signe indirect de compression par infiltration ou par épanchement sans préjuger de son étiologie.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Le vitesse de sédimentation est peu élevée même dans les formes les plus avancées. L'augmentation de celle-ci supposerait une évolution rapide.

L'électrophorèse est peu caractéristique, les α_1 et α_2 globulines étant augmentées séparément ou en bloc avec stabilité du taux des γ globulines. L'immunoélectrophorèse note une ascension de l'haptoglobine avec baisse des $B_2 M$ globulines.

HISTOPATHOLOGIE

Moins fréquent que le cancer bronchopulmonaire, le mésothéliome a suscité les discussions de nombreux anatomopathologistes. Diverses classifications des tumeurs pleurales ont été proposées sans qu'aucune ait fait l'unanimité.

- a) Avant d'aborder ce chapitre, il est nécessaire d'avoir à l'esprit un schéma histologique de la plèvre. De la superficie vers la profondeur, nous rencontrons :

- le mésothélium proprement dit, assise cellulaire issue du mésoblaste embryonnaire, qui passera par le stade de coelome intra embryonnaire. Les cellules de type épithélial recouvriront la plèvre, le péricarde, l'appareil digestif. Ce sont des cellules aplaties à faible activité enzymatique, à cytoplasme basophile finement vacuolaire, avec un noyau riche en nucléoles. Le renouvellement des cellules se fait par glissement de cellules jeunes issues de centres germinatifs qui parsèment la surface mésothéliale. Sous l'action de diverses

substances, microbiennes en particulier, les cellules se métamorphosent en cellules histocytaires. Le mésothélium soumis à des agressions chimiques prend une tendance épithéliale cylindrique ou malpighienne (188).

- la couche sous mésothéliale est amorphe, avasculaire, son épaisseur étant de $1/10^0$ de mm.

- la couche fibroélastique superficielle définit par sa terminologie ses composants : 2 lames de tissu élastique séparées par une lame de collagène.

- le tissu sous pleural est un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et en lymphatiques.

- la couche fibroélastique profonde.

- b) les deux derniers plans ne feraient pas partie de la plèvre, et appartiendraient aux tissus sous jacents. Cette description a permis à SORS (159-160) de classifier les tumeurs suivant leurs tissus d'origine. Ainsi les proliférations nées de la couche sous pleurale seront des fibromes, des angiomes, des tumeurs mixtes si le potentiel évolutif est bénin, des sarcomes si ce dernier est malin. Les tumeurs issues de ce tissu, à développement endothoracique postérieur (gouttière costo-vertébrale) n'appartiendraient pas au groupe des proliférations pleurales.

La couche sous mésothéliale est à l'origine de volumineuses tumeurs de type fibrome, cachant une petite ébauche de prolifération mésothéliale. Le terme mésothéliome bénin qui les caractérise, employé très fréquemment est impropre. Les sarcomes géants de KLEMPERER et RABIN (93) volumineux, bénins, localisés, sus diaphragmatiques sont synonymes. Le mésothélium est le véritable support du mésothéliome,

véritable tumeur pleurale primitive.

RENAULT (102) a une conception plus macroscopique de la classification.

La forme diffuse engainante est la forme la plus courante, de type pachypleurite, d'aspect mamelonné, limitée à la plèvre que dans de rares cas. C'est une coque allant de quelques millimètres à quelques centimètres d'épaisseur, lardacée à la coupe.

La forme diffuse à noyaux tumoraux où la plèvre est peu épaisse, supportent sur les deux feuillets, plusieurs noyaux saillants, mous, d'aspects mûriiformes, polychromes.

La forme multipolypeuse dite en "frai de grenouille" est rare, avec envahissement de la cavité pleurale par une masse gélatineuse.

"Les pleuromes", remis à l'actualité par RENAULT, sont sujets à discussion et laissent certains perplexes(102). Ce sont des tumeurs charnues ou encéphaloïdes, compactes, dans lesquelles s'imbriquent des cellules indifférenciées et des cellules étalées proches des cellules mésothéliales. Rares, sans localisation précise, dotés d'un potentiel malin certain, ils sont plus fréquents chez les jeunes garçons.

- c) la microscopie optique permet dans les cas typiques de faire le diagnostic. Deux des trois aspects suivants doivent coexister pour assurer le diagnostic de mésothéliome (SORS) :

1) la différenciation adénoïde : le tissu tumoral se compose de cellules à noyau périphérique, à vacuoles intra cytoplasmiques PAS positives.

2) la différenciation endoépithéliale se caractérise par une ossature de fibres de réticuline disposée à la périphérie des cellules de type cubique ou cylindrique, réalisant une image tubulaire ou papillaire. L'aspect est pseudoglandulaire avec un pseudocanal limité par des cellules tumorales, elles mêmes soutenues par le squelette réticulinique.

3) la différenciation conjonctive se fait par un allongement des cellules qui prennent le type fibroblastique réalisant des images sarcomateuses.

Toutes ces formes dérivent d'un aspect commun, indifférencié, constitué d'un amas de cellules en plages ou en travées, de type globuleux ou polyédrique, à cytoplasme clair, acidophile, à noyau excentré de gros volume, à chromatine remaniée et disséminée. Les différents types observés sont dus à la plasticité de la cellule souche. La présence d'un seul type cellulaire peut faire discuter une métastase. Dans ce cas la microscopie électronique sera utile pour trancher. Plusieurs hypothèses ont été formulées à propos de l'origine du mésothéliome. Le type fibroblastique est-il par exemple d'origine sous pleural ou mésothélial ? Le terme sous mésothélial caractérisant un tissu amorphe, avasculaire donc peu apte à la prolifération cellulaire semble écarter l'origine sous pleurale. La plasticité du revêtement mésothélial démontrée par les travaux de STOUT MURRAY (164) expliquerait en partie le point de départ mésothélial.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : les travaux consacrés à l'ultrastructure des mésothéliomes sont rares (ECHEVARRIA 48 - STOEBNER 162 - MOUCHEL et BOREL 193.)

L'examen de la cellule dans les différenciations adénoïdes et endoépithéliales montrent une forme cubique ou cylindrique dont la base discontinue mesure de 0,10 à 0,75 μ d'épaisseur. Les faces latérales sont réunies entre elles par des desmosomes. La zone apicale est remplie de nombreuses microvillosités. Le cytoplasme est particulièrement riche en mitochondries - glycogène - vésicules lipidiques - microfilaments. L'ergastoplasme est constitué de nombreuses fentes sinueuses et de

ribosomes abondants. La cellule fusiforme a en commun avec ces cellules de nombreux caractères, mais elle s'en différencie par l'absence de polarité avec répartition plus régulière des microvillosités, par la réduction de l'importance de la lame basale très atrophiée, se raccrochant à la membrane par des hémidesmosomes. Par contre l'ergastoplasme est plus fourni avec parfois une densification intracavitaire.

L'égouttage périphérique est avec la scission des ponts intercellulaires le deuxième processus de dislocation des massifs néoplasiques par transformation de la cellule cylindrocubique en une cellule fusiforme responsable de l'aspect sarcomateux fibroblastique. Cette métamorphose va de pair avec une migration à la périphérie de la cellule. L'égouttage revêt autant de types qu'il y a de cellules intermédiaires.

- fibroblastoïde
- fibrocytoïde
- léïmyocytaire

Certains caractères les différencient des cellules auxquelles elles sont apparentées. Ce sont le refoulement de l'ergastoplasme et des mitochondries sur le pourtour du noyau, la présence de microfilaments osmophiles parallèles à la membrane cellulaire, et de microvillosités. Dans tous les cas et pour tous les types de cellules mésothéliales la persistance de microvillosités - un contenu glycogénique important - un développement filamenteux caractérisent la cellule de la tumeur pleurale primitive. La basale du vaisseau est conservée lorsque le mésothéliome arrive à son contact, et ses cellules ne pénètrent pas la paroi vasculaire. Seule une réaction inflammatoire banale existe.

EVOLUTION

Les métastases, et l'envahissement de proche en proche sont les deux moyens de progression de ces tumeurs. L'envahissement se fait vers les régions contiguës : plèvre, péricarde, péritoine. La communication anatomique des deux plexus lymphatiques, thoracique et abdominal, par les pertuis diaphragmatiques favorisent l'essaimage des cellules malignes (114). Sur le plan clinique, des troubles digestifs sous forme de diarrhée, de constipation avec syndrome occlusif ou subocclusif, une ascite, un blindage de la paroi, des troubles gynécologiques à type d'aménorrhée évoquent une atteinte péritonéale. Les métastases sont multiples (109) : ganglionnaires - (hilaires - médiastinales - susclaviculaires - cervicales - axillaires - péri-ortiques etc..), viscérales (atteinte pulmonaire controlatérale, cérébrale, osseuse, hépatique avec ictère, surrenalienne). Les envahissements par contiguité touchent le parenchyme pulmonaire, le diaphragme, les espaces intercostaux (augmentation de la douleur et apparition d'une tuméfaction cutanée). L'atteinte costale se manifeste à la radio par une lyse. Les aspects cliniques sont propres à chaque localisation ainsi que leur gravité. Les métastases attribuées à un ensemencement hémotogène qui expliquent les atteintes osseuses lointaines (146) s'opposent aux données anatomopathologiques (pas d'atteinte des vaisseaux sur les échantillons tissulaires (162). L'envahissement par voie lymphatique est attestée par la présence de ganglions néoplasiques dans les différentes chaînes drainant les tissus atteints. Dans la forme sèche l'envahissement pulmonaire sera ressenti comme de plus en plus pénible avec accentuation de l'état général et des épisodes douloureux. Dans la forme avec épanchement, les thoracocentèses sont

de plus en plus fréquentes perturbant l'équilibre ionique et protidique. Sans traitement la moyenne des survies est d'environ 8 mois. L'exitus étant plus la conséquence du mauvais état général que de la défaillance respiratoire. Le traitement a modifié sensiblement la durée de vie, mais son effet est plus bénéfique sur les signes fonctionnels, dyspnée en particulier.

Les formes aiguës évoluent vers la mort quelle que soit la thérapeutique, alors que celles à évolution lente et localisée sont de meilleur pronostic. C'est dans ces dernières que des résolutions supérieures à 5 ans ont été obtenues.

TRAITEMENT

De nombreux protocoles thérapeutiques ont été proposés pour cette affection mais aucun n'est réellement efficace.

Traitement médical symptomatique : La lutte contre la déperdition protéique entraînée par les ponctions répétées se fera par un régime hyperprotidique voire des perfusions de plasma et de sang frais.

Ce dernier réparera l'anémie au cours des épanchements hémorragiques et évitera l'aggravation de la dyspnée.

Au début, la lutte contre la douleur se fera à l'aide d'antalgiques mineurs, pour finalement se terminer par les morphiniques indispensables aux derniers stades de la maladie. Une utilisation trop précoce les rendrait inefficaces par la suite.

La dyspnée et la toux seront combattues par des eupnéisants, de l'oxygène, des fluidifiants bronchiques, des antitussifs.

Traitement médical général : La chimiothérapie a un rôle bénéfique sur les troubles fonctionnels, mais n'agit pas sur l'évolution et le pronostic. On observe par contre une chute du taux de sécrétion de

l'acide hyaluronique. La polychimiothérapie est préférée à la monochimiothérapie : elle utilise des doses moindres de chacune de ces drogues et par la même est moins nocive, elle retarde l'apparition d'une résistance cellulaire. Une surveillance sanguine, rénale, digestive sera instituée et on se garde des risques infectieux par une antibiothérapie. MOLINA (122) a obtenu de bons résultats avec le cyclophosphamide (20 mg, 3 fois par semaine) associé au thiocolchicoside (10 mg, 3 fois par semaine).

Les médicaments utilisés sont :

- les agents alcoylants avec les moutardes à l'azote :
Caryolysine - Endoxan.
- les antimétabolites : antifoliques (méthotrexate)
antipurines (purinéthol)
antipyrimidiques (5 Fluouracile)
- les substances extraites de plantes : vincristine
vinleucoblastine
- les substances extraites de microorganismes : actinomycine

Le traitement local

La radiothérapie antalgique à 1000 - 3000 rads est peu efficace et n'agit que temporairement sur la douleur.

La radiothérapie au bétatron a une visée plus curative (4500 rads à 7500 rads en 2 séquences : 4500 rads - repos de 3 mois surdosage de 3000 rads. LALAUE (192) avec amélioration des signes fonctionnels, mais elle comporte tous les risques inhérent à l'utilisation des rayons à haute énergie.

L'injection de substances radioactives fut marquée par quelques succès en début d'expérimentation (Or radioactif). Actuellement ce mode de

traitement connaît un regain d'intérêt chez certains. A NANCY (189) de bons résultats furent obtenus sur l'épanchement par l'emploi du radiophosphate de chrome qui assure une symphyse pleurale de qualité. L'injection de talc en suspension additionné de procaïne après évacuation de la collection liquide et aspiration maintenue pendant 24 à 48 heures a rencontré des fortunes diverses. Pour SORS et LE BRIGAND elle serait inefficace. La mépacrine préconisée par GELLHORN (62) ROCHLIN (140) est un moyen de symphyse mécanique avec les risques liés à l'utilisation de la quinine. ROCHLIN a obtenu 65 % de rémissions par cette méthode.

La chimiothérapie peut être utilisée en traitement local avec des risques moindres que lors d'un traitement par voie générale. On use de médicaments tels que la Caryolysine, le Dégranol avec des résultats très variables, le mésothéliome étant classiquement peu sensible à la chimiothérapie.

Le traitement chirurgical

Il consistera à pratiquer suivant les cas une exérèse, une pleurectomie, voire une pleuropneumectomie avec des interventions intermédiaires suivant le type et l'étendue de la tumeur.

Le mésothéliome localisé, rare, constitue dans ce cas l'indication opératoire idéale. La chirurgie a un rôle diagnostique et thérapeutique mais les risques de récidives sur place ou à distance sont grands avec la possibilité de passage à une forme diffuse.

Le mésothéliome diffus pose un problème plus complexe car il s'agit d'une véritable maladie maligne de système, la chirurgie n'ayant alors qu'un rôle diagnostique et palliatif. Des opérations à hauts risques qui n'améliorent pas le pronostic n'incitent pas à intervenir (117).

Seule la décortication apportera un réel soulagement avec diminution des douleurs, tarissement de l'épanchement et une relative réexpansion du poumon. Lorsque la douleur résiste à toute médication, une cordotomie pourra la circonscrire.

- MESOTHELIOME - AMIANTE -

Rendre responsable l'amiante de la formation de certains mésothéliomes peut paraître hasardeux, mais n'en a t'il pas été de même pour d'autres substances : goudrons - suies - dérivés aromatiques etc... dont les rôles dans la carcinogénèse sont encore mal définis ?

Les corrélations statistiques ont mis en cause ces divers agents, et aussi l'amiante. D'autres travaux visent une conclusion divergente mais ils sont peu nombreux et non exempts de critiques.

L'AMIANTE MISE EN QUESTION

A la suite des deux cas de mésothéliomes observés par CARTIER en 1952 (cité par WAGNER) chez des ouvriers travaillant dans une mine de chrysotile au CANADA, et du mésothéliome pleural publié par DOLL (45) chez des ouvriers maniant l'amiante, nous retiendrons l'étude de WAGNER de 1960 (176) considérée comme la première sur ce sujet, à propos de 33 cas de mésothéliomes en rapport plus ou moins direct avec une exposition à l'amiante. En fait 32 cas seulement sont en cause, l'un d'entre eux n'ayant jamais été précédé d'un contact avéré avec l'asbeste. Dans 8 des 10 cas examinés en microscopie il existait une fibrose. 18 sont nés dans cette région minière du Nord-Ouest du CAP (Kurumann) grande productrice de crocidolite. Dans tous les cas l'exposition fut professionnelle : mineurs - inspecteurs - propriétaires de mines - ouvriers d'usines de transformation etc... ou extra professionnelle : contamination par les vêtements de personnes travaillant à la mine, maisons sous le vent d'une mine - d'une usine,

.../...

enfants jouant sur les tas de résidus amiantifères. 30 % environ était de sexe féminin, proportion significative lorsque l'on connaît la rareté de cette affection chez la femme.

C'est en 1965 que TURIAF (172) rapporte le premier cas français.

Un homme de 54 ans est hospitalisé en 1960 pour un épanchement pleural gauche de grande abondance, précédé de douleurs thoraciques, de toux sèche. La dyspnée a été plus tardive, progressivement croissante. La pleurésie de type séro-fibrineux, dans les premiers temps de la maladie va devenir hémorragique 6 mois plus tard, alors que les divers examens, pleuroscopie et biopsie éliminent une origine néoplasique. Le traitement institué est à visée antituberculeuse. Une nouvelle biopsie pratiquée 6 mois après son admission suspecte un processus malin. Le diagnostic de mésothéliome sera posé à la suite d'une pleuropneumectomie. Cette intervention, qui devait être à l'origine une pleurectomie, a été envisagée à la suite du cloisonnement pleural, lors d'une infection du liquide par du pyocyanique. L'histologie confirme le diagnostic de tumeur pleurale, et note l'existence d'une fibrose d'intensité modérée, invisible sur les différents clichés radiologiques, et la présence de corps asbestosiques. L'évolution sera celle d'une pleurésie bronchique et l'exitus survint 2 ans et demi après le début des premiers symptômes, en 1963. L'interrogatoire découvre que ce malade a été exposé aux fibres pendant 34 ans, d'abord dans un atelier de fabrication de chaudières de 1920 à 1938, et comme surveillant dans la même entreprise de 1944 à 1960.

La deuxième observation française est due à TAYOT, DESBORDES et coll. (167).

Au décours d'un épisode grippal une femme de 45 ans est admise au centre hospitalier du HAVRE, pour une pleurésie gauche, de grande abondance, de type séro-fibrineux. Lors de cette première hospitalisation le diagnostic de mésothéliome est envisagé sur les images radiologiques. Il faudra attendre un deuxième séjour au cours duquel une pleuroscopie et une biopsie confirment le diagnostic initial. La mort se fera par insuffisance respiratoire 5 mois plus tard. L'anatomopathologiste retrouvera une fibrose modérée, des corps asbestosiques et des filaments d'amiante libres dans le parenchyme pulmonaire, autour des bronchioles, mais aussi au contact des zones néoplasiques périphériques, et dans la zone profonde de la plèvre viscérale. L'enquête professionnelle conclut à une exposition à l'amiante, il y a 25 ans, alors que Madame X... exerçait le métier de fileuse, pendant une période de 6 mois. L'empoussiérage s'est fait aussi dans un contexte extra professionnel puisqu'elle a vécu à proximité d'une usine d'amiante. En marge des mésothéliomes il est intéressant de noter que de nombreux auteurs incluent dans leurs statistiques des cas de cancers bronchiques avec des mésothéliomes pleuraux et péritonéaux, pour démontrer le rôle étendu de l'amiante dans la genèse des tumeurs malignes.

SELIKOFF (148-149-150) dénombre 5 % de mésothéliomes pleuraux et péritonéaux chez des ouvriers qui travaillent dans l'industrie de l'amiante, taux supérieur à celui rencontré dans la population en général (1/10000 décès) (325 décès entre 1940 et 1965 dont 17 dus à des mésothéliomes).

.../...

BUCHANANN en 1963, au Congrès International de MADRID (28) retrouve 17 mésothéliomes (9 pleuraux - 8 péritonéaux) parmi 556 cas d'asbestose soit un taux de 3 %, et 124 cancers bronchiques soit 22 %.

WITHWELL - RAWCLIFFE(186) sur 52 mésothéliomes diagnostiqués notent dans 43 cas dont 8 femmes, une exposition à l'amiante.

ROITZCH (141) sur 25 cas de mésothéliomes diagnostique une asbestose de degré variable avec présence de corps asbestosiques dans 10 cas.

Sur 42 mésothéliomes LIEBEN et PISTAWKA (107) réunissent 31 cas d'exposition à l'asbeste.

BORROW et coll. (23) rapportent 17 cas de mésothéliomes dont 9 pleuraux chez des ouvriers ayant une asbestose.

OELS (131) 10 des 37 porteurs de mésothéliomes ont été exposés à l'amiante.

RUBINO (143) dans le Nord de l'ITALIE démontre l'existence de mésothéliomes para professionnels. Sur 50 cas, 10 % ont une exposition professionnelle, 6 % concernent des personnes qui ont vécu au contact de travailleurs de l'amiante, 6 % sont des habitants proches d'une usine d'amiante.

L'enquête de NEWHOUSE - THOMPSON (128) sur 76 personnes mortes de mésothéliomes révèle une exposition professionnelle aux poussières d'asbeste dans 31 cas.

HOURIHANE (79) met en évidence des corps asbestosiques dans 5 fragments de parenchyme pulmonaire prélevé sur 7 porteurs de mésothéliome histologiquement confirmé et conservés depuis 1971 à l'Institut d'Anatomie Pathologique BERNHARD - BARON à LONDRES.

WAGNER (179) sur 168 tumeurs pleurales et péritonéales confirmées histologiquement note une exposition à l'asbeste dans 107 cas.

.../...

OWEN (132) et MILNE (121) rapportent respectivement 17 **mésothéliomes** pleuraux dont 14 exposés, et 15 mésothéliomes de la plèvre avec empoussiérage professionnel à l'asbeste.

ELMES, MAC CAUGHEY, WADE (51) : 32 des 42 mésothéliomes colligés ont des antécédents d'empoussiérage soit 76 %, et plus de 80 % ont une recherche de corps asbestosiques positive.

Dans la série de 55 cas d'asbestose d'O'DONNELL (130) il y avait 23 néoplasmes primitifs du poumon (42%) et 5 mésothéliomes (9%).

WEBSTER (183) avant 1968 avait recensé 179 cas de mésothéliomes en AFRIQUE DU SUD dont 148 avaient été soumis à une exposition à l'amiante - 5 % parmi ceux-ci, l'avaient été pour des raisons professionnelles et 54 habitaient la province Nord-Ouest du CAP, grande productrice de crocidolite.

Les Français colligent plusieurs cas mais sans séries statistiques (4-43-171) et bien d'autres travaux ont été publiés, prouvant la responsabilité de l'asbeste dans la formation des tumeurs pleurales primitives (9-32-56-66-72-108-114-158-163-181).

L'AMIANTE N'EST PAS L'AGENT EXCLUSIF DU MESOTHELIOME

D'autres auteurs mettent l'accent sur les incertitudes de l'étiologie asbestosique des cancers et en particulier du mésothéliome.

VIGLIANI, LEBAHR, MAG EWEN (112), AVRIL se déclarent plus réservés sur le rôle attribué à l'asbeste.

Pour LEBAHR (100) au niveau national, les régions à hauts risques (Basse-Normandie en particulier) ont des taux inférieurs aux taux moyens français, et les régions les plus exposées seraient celles de l'Est de la FRANCE (extraction et usines de fer). Sur 1900 personnes surveillées, LEBAHR dit n'avoir pas retrouvé un seul cas de processus malin pleural.

AVRIL (5) abonde dans le sens de LEBAHR en ne relevant aucun cas de mésothéliome dans une usine de 600 ouvriers surveillés depuis 10 ans. Mais voici que depuis, la même petite population, en 3 ans a fourni au C. H. R. voisin le même nombre de mésothéliomes (3 cas) que le recrutement de toute la région. (voir plus loin nos 6 cas personnels). Pour VIGLIANI les statistiques sont moins parlantes car sur 76 cas d'asbestose il ne note aucun cancer. ELWOOD, COCHRANE (52) qui ont relevé 11 cas de cancers sur 1261 (0,8%) estiment que ce pourcentage est normal pour la région.

NEWHOUSE (129), MAC DONALD (111) démontrent par leurs travaux que les taux de mésothéliomes sont identiques dans une usine de transformation de l'amiante, à ceux d'une population témoin.

KIVILUOTO, MEURMAN (91) malgré de minutieuses recherches ne retrouvent dans aucun cas, de telles tumeurs, dans les régions minières finlandaises, productrices d'anthophyllite. Cette étude est intéressante car elle a débuté en 1935, or l'on sait que la période d'apparition de la tumeur pleurale est de 20 ans ; à partir de 1955, des cas auraient dû être recensés.

L'étiologie asbestosique des mésothéliomes pleuraux n'est pas exclusive : - la présence de corps ferrugineux ne relève pas exclusivement de l'amiante.

- le pneumothorax thérapeutique, suivi de séquelles pleurales calcifiées peut se compliquer de mésothéliome (33-34).

- des pachypleurites post pleurétiques ont été tenues responsables de l'apparition de mésothéliomes (61).

Pour ces auteurs la formation de tumeurs pleurales seraient le fait de processus irritatifs (123) mais elles semblent posséder une morphologie particulière : prolifération massive de cellules histiocytaires ou réticulaires (142).

- GOLD (cité par OELS) rapporte 1 cas de mésothéliome chez un homme exposé au beryllium avec mise en évidence de l'élément minéral dans la tumeur.

ANALYSE DES RESULTATS

La majorité d'entre eux sont difficiles à analyser car il n'existe que peu d'éléments de comparaison. La plupart des décès survenus chez des asbestosiques n'ont pas été suivis d'autopsies (42) ; des mésothéliomes véritables, cause de décès, ou existant à un stade latent ont été ignorés radiologiquement, l'image tumorale se noyant dans la fibrose. Les statistiques concernant les usines sont contestables car il s'agit de populations mouvantes. Le long temps de latence nécessiterait un examen pulmonaire annuel pendant une période de 20 ans minimum chez toute personne ayant été en contact avec de l'amiante même pendant un court laps de temps. Or actuellement seuls les ouvriers exposés à un risque certain sont examinés pour recherche d'une asbestose. Une mutation dans un autre secteur annule cette surveillance et des ouvriers ignorent bien souvent qu'ils ont été empoussiérés.

LE MESOTHELIOME DE L'ASBESTE

Clinique, radiologie, chimie et histologie sont superposables à ce que nous avons décrit. La fibrose sous jacente microscopique, la présence de corps ferrugineux dans l'expectoration, une enquête professionnelle positive rattachent la tumeur pleurale à une possible étiologie asbestosique. Madame BASSET (102) a reconnu un aspect qui semble plus particulier au mésothéliome de l'asbeste, la tumeur en lisière. La néoformation pleurale se présentant comme une masse

fibreuse de type engainant, la prolifération occupant une place réduite, peu bourgeonnante à la jonction pleuropulmonaire.

MESOTHELIOME - ASBESTOSE

Du point de vue radiologique, il y a rarement association d'un mésothéliome et d'une asbestose et la relation entre plaques calcifiées d'origine asbestosique et mésothéliome est fortuite comme nous le verrons plus tard. A l'échelle microscopique, la fibrose existe, le plus souvent modérée (132), et localisée, dans la moitié des cas. OWEN (132) et HOURIHANE (79) insistent sur sa discrétion.

Si des mésothéliomes sont apparus chez des asbestosiques, la démarche inverse a démontré que dans une grande majorité de cas détectés, les signes radiologiques étaient absents et l'exposition à l'asbeste demeurerait méconnue. Il n'est pas nécessaire de présenter une asbestose avérée pour faire un mésothéliome. Le mésothéliome apparaît plus tôt que l'asbestose (98). Il n'exigerait pas une densité de fibres aussi élevée (44).

O'DONNELL (130) affirme qu'il n'y a aucune relation entre la gravité de la fibrose et le développement d'une tumeur.

DELAIS D'APPARITION

Dans la première moitié de ce siècle, en l'absence des conditions d'un dépistage précoce, l'espérance de vie chez les travailleurs de l'asbeste n'apparaissait alors limitée que par des accidents tardifs liés à une asbestose décompensée.

Depuis une trentaine d'années, une meilleure connaissance du risque, une protection accrue et aussi une durée de vie prolongée ont révélé des complications naguère méconnues, le mésothéliome en particulier.

Un temps d'exposition bref et une faible densité d'empoussiérage sont suffisants pour créer le risque. D'après ELMES, WHITWELL (51-186) il faut environ 42 ans après le début d'une exposition à l'asbeste pour que se révèle un mésothéliome, l'exposition moyenne étant de 25 ans environ. Pour WAGNER (178) c'est 40 ans après la première exposition qu'apparaît la tumeur pleurale. Nous pouvons dire que la moyenne du délai d'apparition se situe dans une fourchette de 20 ans (131) à 40 ans, expliquant la recrudescence de cas actuels.

POLLUTION URBAINE - CORPS ASBESTOSIQUES - RELATION ENTRE LA QUANTITE -
LA DENSITE DES FIBRES ASBESTOSIQUES ET LE RISQUE DE MESOTHELIOME

La découverte de corps ferrugineux demande à être interprété quant à leur nombre et à leur qualité car leur présence n'apparaît pas aujourd'hui spécifique de l'asbeste. Les techniques mises au point au C. E. R. C. H. A. R. reposant sur diverses méthodes physiques aident à résoudre le problème. Retrouvés dans les alvéoles et les zones de fibrose, les corps ferrugineux sont rarement dénombrés dans le tissu tumoral (4-7), mais il y a peu de différence entre la granulométrie des fibres du parenchyme pulmonaire et du tissu tumoral (LE BOUFFANT (192)).

La microscopie électronique y a permis l'identification de certaines fibres qui sont des centaines de fois plus nombreuses que les corps asbestosiques. LE BOUFFANT et coll. estiment que 50% des fibres ont une longueur inférieure à 2μ dans le tissu tumoral (101). Aussi la microscopie optique a-t-elle peu de chance d'en faire un comptage complet. Une évaluation quantitative et qualitative a été entreprise par DESBORDES et coll. (44) dont nous reproduisons le tableau.

	0 à 100	101 à 1 000	1 001 à 10 000	10 001 à 100 000 et plus
Autopsies (	++++++	++++		
randomisées	++++++			
	++++++			
	++++			
Mésothéliomes	++	+	+++	+
	++	+	++	
Pleuraux				
Asbestoses				+++ +
				+++ +
				+++

NOMBRE DES CORPS ASBESTOSIQUES

ENSEMBLE DES PRELEVEMENTS

Il apparaît que, dans les conditions techniques où a été réalisé l'examen, (comptage au microscope optique après concentration d'un échantillon de tissu pulmonaire), l'empoussiérage des porteurs de mésothéliome est compris entre celui de sujets autopsiés tout venant et celui des asbestoses radiologiquement confirmées.

.../...

Des autopsies pratiquées dans des grands centres urbains aux U. S. A. ont retrouvé des corps ferrugineux en forte proportion 80 % et même 100 % pour UTIDJAN (174). LANGER et coll. (99) mettent en évidence de l'asbeste chrysotile dans 24 des 28 pièces de tissu pulmonaire provenant de nécropsies d'habitants de NEW-YORK. Dans les grandes villes d'autres pays, des études menées dans le même sens corroborent ces travaux : à LONDRES, POOLEY (cité par MACKLER) reconnaît des corps asbestosiques dans 70 % des pièces autopsiques de parenchyme pulmonaire, la série de BIGNON et coll. (16) à PARIS est plus éloquente avec un taux de 100 %. La découverte de ces corps ferrugineux conduit à s'interroger sur la relation de la contamination des villes industrielles par l'amiante, et le risque encouru par les populations. Nous pouvons considérer que ces corps ferrugineux ne sont pas tous d'origine asbestosique, car s'ils possédaient un réel pouvoir cancérigène, le nombre des mésothéliomes devrait croître avec la pollution progressivement croissante des zones urbaines, et se situer vers 5 % des populations exposées. Pour CRALLEY (37) une vingtaine de minéraux largement dispersés dans l'environnement seraient les responsables de ces chiffres impressionnants. Le talc dont la production est sensiblement la même que l'asbeste aux U. S. A. en est un exemple, mais l'amiante, doté d'un pouvoir cancérigène dont la qualité reste à évaluer, a de grandes chances, vu son utilisation massive et incontrôlée, de se trouver parmi ces fibres. La pollution sous-estimée par certains, n'en serait que plus nocive. La contamination se fait probablement par le milieu aérien. Les cas de mésothéliomes chez des personnes habitant sous le vent d'une usine ou d'une mine en sont les exemples (21). A NEW-YORK des mesures ont été prises de façon à éviter la dispersion aérienne des revêtements d'amiante lors de l'application (113).

Les principales sources de pollution asbestosique ne sont pas, comme nous pourrions le supposer les centres industriels, mais les chantiers du bâtiment et de construction navale (113-135-186) dont l'atmosphère environnante est 5 à 20 fois plus riche en fibres que celle des villes (SEBASTIEN 192). L'utilisation de pistolets pour la projection des revêtements d'amiante, sans précautions particulières, est un facteur important de dispersion aérienne d'asbeste. L'usure des garnitures de freins et des disques d'embrayage est pour MACKLER (113) un paramètre non négligeable, alors que pour SEBASTIEN (192) ce mode de contamination est minime ; le chrysotile transformé pour 99 %, à une température de freinage de 900° en forstérite (composé qui d'ailleurs peut donner des corps asbestosiques), 1 % seulement s'échappe sous forme active dans l'air. Un accroissement du taux aérien d'amiante a été observé là où la circulation est importante (carrefours urbains importants et passagers aux feux rouges, départs ou retours des citadins dans les villes). Par contre, la volatilisation progressive et continue par dégradation naturelle des revêtements d'asbeste dans des locaux doit sérieusement nous préoccuper. En ces lieux il est prouvé que la concentration en fibres est très importante, représentant un grave danger latent pour les personnes qui sont appelées à y séjourner.

AMIANTE ET CARCINOGENESE

Qualité de la fibre : Les premières publications, celles de WAGNER en particulier ont surtout imputé au crociaolite une action carcinogène. Depuis, d'autres observations ont associé des mésothéliomes avec une exposition à l'amosite ou au chrysotile. Par contre l'antho-

phylite est rarement incriminé. En FINLANDE, RAUNIO (138), KIVILUO et MEURMANN (91) n'ont pas de mésothéliomes dans leurs séries statistiques, qui regroupent de nombreux cas avec un recul suffisant. D'autres faits discordants sont à signaler : ainsi au CANADA, MAC DONALD (Travail de l'Université MAC GILL 111) remarque que le taux de mésothéliomes chez des mineurs extrayant du chrysotile correspond à celui de la population générale. En AFRIQUE DU SUD, beaucoup plus de tumeurs pleurales malignes se sont manifestées dans la région du CAP que dans le TRANSVAAL, alors que l'asbeste produit était du crocidolite (155). Pour induire la formation de tumeurs pleurales malignes de nombreuses expériences ont été tentées par inhalation ou injection dans la plèvre de rats et de hamsters de divers types d'asbestes. Dans ces cas ci, nous avons relevé aussi des résultats contradictoires. Avec l'amosite, le chrysotile, le crocidolite, WAGNER (180) provoque des mésothéliomes tout en remarquant que la période d'apparition est plus longue pour l'amosite que pour le chrysotile ou le crocidolite. SMITH (157) obtient avec des fibres de chrysotile et d'amosite calibrées à 18 - 36 et 67 μ introduites en intrapleurale, des tumeurs de la plèvre. VORWALD et KARR (1938) (cités par WAGNER) n'arrivèrent pas à créer, par inhalation de poussières d'asbeste à des cobayes, un seul mésothéliome. Expérimentalement des substances comme la silice, le charbon peuvent être à l'origine de telles tumeurs (34).

Ces résultats ne permettent pas d'incriminer une espèce minérale particulière. Faut-il penser que des causes climatiques, géographiques, géologiques, chimiques mal définies puissent intervenir ? (155).

Taille de la fibre : Elle constitue un paramètre plus important peut-être que la qualité et la quantité. DAVIS (40) a déduit de ses travaux que seules les grosses particules ont un pouvoir pathogène sur le macrophage mais dans la genèse des tumeurs les fibres les plus petites et surtout les plus fines (épaisseur 0,5 μ Longueur = 10 μ), seraient les plus nocives (14-192). Les corps asbestosiques rarement retrouvés au sein de la tumeur sont accompagnés par des fibres nues en quantité beaucoup plus importante. Ces éléments tireraient leurs effets toxiques de l'absence de gaine protéino-ferrugineuse fabriquée par les macrophages, permettant l'action directe sur le milieu cellulaire (40). L'asbeste introduit dans l'organisme, même en faible quantité, continuerait à jouer son rôle nocif, même si le sujet est soustrait du milieu pollué (42). Pour MAC DONALD (111), NEWHOUSE (129) un certain seuil de pollution doit être atteint pour qu'il existe un risque tumoral, surtout dans les expositions accidentelles pour lesquelles aucun cas n'est relevé.

Responsabilité de substances accompagnatrices

L'amiante n'est pas doté de pouvoir radioactif, mais des éléments réputés carcinogènes ont été isolés au niveau de la fibre. Le nickel retrouvé de 100 ppm dans le crocidolite et l'amosite à 1000 ppm dans le chrysotile est un métal hautement cancérigène (165). Le chrome (6) et le cobalt possèdent aussi cette propriété. HARRINGTON (71) poursuit une autre hypothèse après l'identification d'huiles minérales portées par les fibres. Elles proviennent d'une part de la dégradation de plantes et de bactéries lors de la formation du minerai, se retrouvant dans l'amosite et le crocidolite, et d'autre part des concasseurs et des sacs de jute servant à l'emballage du minerai. Ces huiles

peuvent fixer de petites quantités de carbures aromatiques dont les pyrènes (Benzopyrène) très carcinogénétiques, et des carbures aliphatiques au pouvoir cytotoxique nettement moins accentué mais renforçant au besoin l'action des premiers. L'injection de benzopyrène (MILLER cité par WRIGHT) dans la plèvre d'animaux est suivie de la formation de mésothéliomes. Une théorie faisant intervenir nickel et benzopyrène a été proposée : le métal par inhibition de la benzopyrène oxydase permettrait l'action directe du pyrène. L'expérimentation par des amiantes différents débarrassés des substances huileuses et des métaux dangereux (180) n'empêchant pas l'éclosion de mésothéliome, ainsi que la constatation de tumeurs pleurales dans des séries statistiques dont les fibres dépourvues d'huiles et de 3-4 benzopyrène, doivent remettre en question ces hypothèses si séduisantes. Par contre l'association à l'amiante d'un autre support cancérigène comme le tabac, potentialise leurs effets. L'inhalation de fumées de tabac chez des ouvriers de l'asbeste augmente le risque de cancer dans des proportions non négligeables (151).

La fibre au contact de la cellule : Des fibres relativement courtes (10⁷) sont à l'origine d'une multiplication de fibroblastes aux propriétés cellulaires proches, in vivo de la cellule mésothéliale (88). L'asbeste n'est pas le seul, d'autres éléments, verre en particulier aboutissent au même résultat. L'action des fibres est proportionnelle à la longueur, les plus courtes n'ayant aucune action. Les fibrilles migreraient lentement jusqu'à la couche mésothéliale, et seraient arrêtées en partie par leur fixation intracellulaire (rôle macrophagique des cellules mésothéliales) (103).

Ces transformations aboutissent à un granulome, qui au voisinage de la plèvre peut représenter un véritable état pré-mésothéliome. La réactivité propre du mésothélium (27) se vérifie par l'administration intratrachéale de chrysotile à un rat. Le métabolisme cellulaire mésothélial est modifié pendant 14 jours environ après l'exposition, attesté par une augmentation de la production d'A D N.

BECK (8) démontre que dans certaines conditions le chrysotile devient cytotoxique, particulièrement en milieu acide au contact duquel il acquiert une toxicité proche du quartz sur le macrophage. Les modifications de la fibre (chrysotile ou amosite) dans un milieu proche du milieu biologique ont été suivies par les méthodes d'analyses électroniques (78) (84). Elles prouvent que la fibre devient instable entraînant une lixiviation progressive des cations : Mg, Cr, Co responsable de changements de structure par déroulement de 60 à 100 % de la surface spécifique. L'effet hémolysant, l'augmentation de la cytotoxicité avec possibilité de fixation sur les sites libérés de métaux et de substances toxiques inhalés en seraient les conséquences.

Une théorie mécanique intra cellulaire est avancée par ALLISON (cité par Madame BASSET) : les fibrilles d'amiante pénétreraient dans le cytoplasme et provoqueraient des perturbations dont le point de départ serait les lysosomes. Elles entraîneraient une transformation maligne de certains clones cellulaires.

3 OBSERVATIONS DE MESOTHELIOMES D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

OBSERVATION N° 1 : Monsieur MOR ... Lucien - 41 ans

OBSERVATION N° 2 : Madame THE ... Hélène - 64 ans

OBSERVATION N° 3 : Monsieur TEN ... Emile - 69 ans

O B S E R V A T I O N N ° 1

OBSERVATION

Monsieur MOR ... Lucien - 41 ans - travailleur de l'amiante (tissage imprégnation des fils) depuis 19 ans.

En Mai 1972 : douleurs thoraciques gauches et fièvre à 38°5.

Juillet 1972 : pleurésie lymphocytaire (90 %) 3 cultures sur tubage et culture du liquide. BK = 0.

Traitement tuberculo-statique + Cortancyl pendant trois mois sans effet.

Le 13 octobre 1972 hospitalisé.

La ponction ramène un liquide stérile mais riche en acide hyaluronique et contenant quelques corps asbestosiques.

La radiographie révèle un épanchement pleural gauche abondant refoulant le médiastin et donnant une image en festons.

Le 21 octobre 1972 - thoracotomie gauche pour biopsie pleurale chirurgicale : il est impossible de pénétrer dans l'espace pleural, le poumon est très adhérent à la plèvre.

L'examen histologique révèle un aspect très polymorphe avec micro-cavités et formations papillaires rappelant un revêtement pleural irritatif tout à fait en faveur d'un mésothéliome.

Absence de corps asbestosiques à l'examen optique.

Recherche minéralogique : chrysotile en diffraction électronique.

Le 27 novembre 1972 : après quatre séances de cobalto-thérapie, oedème de la paroi thoracique et du membre supérieur gauche avec dilatation veineuse évoquant un blocage lymphatique.

Décédé quelques semaines plus tard.

Au total, mésothéliome pleural confirmé histologiquement après découverte d'un épanchement contenant des corps asbestosiques et riche en acide hyaluronique, chez un travailleur de l'amiante, après 19 ans d'exposition.

.../...

COMPTE RENDU OPERATOIRE (Mr KAHYAT 21.10.72)

Thoracotomie habituelle. Après avoir ruginé la sixième côte, on tombe sur une plèvre faisant près de 6 centimètres d'épaisseur.

Biopsie de deux larges fragments pour anatomopathologie et d'un fragment pour microscopie électronique.

Il est impossible de pénétrer dans l'espace pleural, le poumon est adhérent à la plèvre. Mise en place d'un drain dans un petit décollement antérieur et fermeture habituelle.

COMPTE RENDU D'EXAMEN HISTOLOGIQUE (Mr MANDARD 31.10.72)

Fragments tumoraux constitués par une prolifération cellulaire extrêmement polymorphe : certaines cellules sont grossièrement polygonales à cytoplasme abondant éosinophile, pâle, finement granulaire avec noyau petit et présentant des irrégularités ; ces cellules sont disposées en massif plat. D'autres cellules sont de taille très irrégulière, tantôt géante, tantôt très petite, leurs contours sont extrêmement variés. Il existe également des différenciations glanduliformes ainsi que des plages à revêtement cylindrique unistratifié, où l'apex des cellules bombe dans la lumière d'une fente optiquement vide. Certaines de ces cellules sont disposées en formations papillaires et dans l'ensemble le squelette réticulinique dessine des trajets arborescents. Quelques territoires comportent des cellules cylindro-cubiques à apex bombé, à cytoplasme toujours finement granulaire éosinophile, disposé autour de petites cavités. D'autres territoires comportent des cellules allongées et fusiformes avec collagénèse modérée.

La recherche de corps asbestosiques est restée négative.

Cet aspect extrêmement polymorphe, avec quelques territoires disposés en micro-cavités, ou formations papillaires rappelant le revêtement pleural irritatif, est tout à fait en faveur du diagnostic de mésothéliome.

Conclusion : plèvre - biopsies - aspect compatible avec le diagnostic de mésothéliome malin.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 14.03.73)TECHNIQUE

Une partie du prélèvement a été séchée à l'étuve puis incinérée à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

.../...

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes.

Une partie des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électronique. Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 2,88 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes présente uniquement les raies du sulfate de calcium γ -CaSO₄, et en moindre proportion, du sulfate de sodium, corps synthétisés au cours de l'incinération.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X met en évidence du talc, de la chlorite, un peu de quartz, et du phosphite de zinc ZnHPO₃.2,5 H₂O. A propos de ce composé insolite, la fluorescence X confirme la présence de zinc et de phosphore.

En microscopie électronique, la préparation comporte de nombreux dépôts peu opaques aux électrons et un nombre relativement faible de plaquettes argileuses. On y rencontre d'assez nombreuses fibres fines, tantôt très longues et souples, isolées ou groupées en écheveaux plus ou moins lâches, tantôt beaucoup plus courtes, soit rassemblées en paquets ou en feutrages, soit le plus fréquemment isolées, n'excédant pas quelques microns de longueur. Toutes donnent un diagramme de diffraction électronique correspondant à du chrysotile. On y voit également quelques rares fibres beaucoup plus trapues et plus opaques aux électrons qui donnent un diagramme de diffraction électronique d'amphibole.

En conclusion, ce prélèvement contient de l'amiante, essentiellement sous forme de chrysotile. La teneur en est significative en microscopie électronique mais n'est pas suffisante pour que les raies de ce minéral soient visibles en diffraction des rayons X.

O B S E R V A T I O N N ° 2

OBSERVATION

Mme THE ... Hélène - 64 ans, sans antécédents particuliers, mais dont le mari a travaillé longtemps aux usines Ferodo (amiante) Nous avons d'ailleurs retrouvé chez la malade des corps asbestosiques dans les crachats.

Si l'interrogatoire permet de retrouver quelques douleurs de la base thoracique gauche dès 1968, c'est en novembre 1969 qu'elle consulte pour une dyspnée progressive et une fébricule vespérale rebelle au traitement anti-tuberculeux d'épreuve.

Elle entre dans le service en juillet 1970 avec une altération de l'état général, un amaigrissement de 6 kgs en deux mois, une température à 38°, enfin, une image pleurale gauche, festonnée, très évocatrice. Pas d'épanchement.

La biopsie chirurgicale pratiquée le 30 juillet 1970 confirme le diagnostic de mésothéliome pleural de type sarcomatoïde avec quelques formations tubuleuses.

On note une atteinte pleurale diffuse, pariétale, viscérale et médiastinale. Il existe, par contre, un plan de clivage très net entre la tumeur et le poumon.

Si les suites immédiates sont simples, une chimiothérapie associée aux corticoïdes n'évite pas l'apparition d'une dysphonie et l'accroissement de la dyspnée. Finalement, la malade décède en mars 1971.

Au total, mésothéliome pleural diffus évoluant sur 2 à 3 ans. Image radiologique évocatrice. Notion de contage asbestosique para-professionnel, mais corps asbestosiques dans l'expectoration et fibres minérales (amosite) à l'examen de la pièce.

COMPTE RENDU D'EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (Mrs IZARD et MOUCHEL)
(7.12.70)

Disposition architecturale.

Les aspects observés peuvent être regroupés en :

- massifs cellulaires creux centrés par une cavité de taille variable. Les cellules qui bordent cette cavité sont des cellules cylindro-cubiques porteuses à leur apex de nombreuses

microvillosités. On peut observer dans la cavité des fragments de cytoplasme contenant de très nombreux grains de glycogène.

- cordons cellulaires pleins, formés par deux ou trois rangées de cellules allongées, fusiformes.
- intrication des deux types précédents.

Etude cytologique

On observe dans ce prélèvement deux types de cellules :
Les unes sont cylindro-cubiques, les autres sont allongées, fusiformes ou étoilées.

Les cellules cylindro-cubiques :

Ce sont des cellules polarisées avec une région apicale bordée de microvillosités. Leurs contours sont irréguliers notamment à la base ainsi que latéralement où la membrane cytoplasmique s'intrique avec les membranes cellulaires adjacentes. Les cellules sont unies entre elles par des desmosomes. Malgré ces unions cellulaires, on peut observer des espaces intercellulaires plus ou moins dilatés au niveau desquels les cellules émettent des microvillosités. Dans le cytoplasme existent de nombreuses mitochondries, un appareil de Golgi ; le réticulum endoplasmique est de type lisse et granuleux. Des ribosomes peuvent être libres groupés alors souvent en rosettes. Le glycogène est toujours très abondant réparti dans tout le cytoplasme mais prédominant à l'apex. On peut observer aussi et surtout dans la région apicale des filaments sans périodicité. A la partie basale existent parfois des vésicules vraisemblablement de pinocytose ; le noyau est de forme irrégulière, le nucléole est dense.

Les cellules fusiformes :

Ce sont des cellules allongées, certaines peuvent être étoilées. Elles présentent également des microvillosités mais peu nombreuses, situées au niveau de dilatations intercellulaires. Les structures cytoplasmiques sont semblables à celles rencontrées dans les cellules cylindro-cubiques mais le glycogène est beaucoup moins abondant tandis que les filaments sans périodicité sont plus nombreux, répartis dans tout le cytoplasme, l'appareil vacuolaire est plus développé. L'aspect du réticulum endoplasmique permet de distinguer deux types de cellules fusiformes : les uns ont un réticulum normal, les autres ont un réticulum très dilaté, contenant une substance faiblement osmophile. Ces citernes ergastoplasmiques leur confèrent un aspect plasmocytaire. Le noyau irrégulier contient un ou deux nucléoles denses.

Rapport avec les vaisseaux :

Sur les coupes étudiées, il n'y a pas été observé un seul vaisseau.

Conclusion :

Les différents types cellulaires et leurs dispositions architecturales sont semblables à ceux des mésothéliomes pleuraux déjà décrits. Le nombre de microvillosités, l'abondance de glycogène et des filaments évoquent la malignité.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R.
 (L. LE BOUFFANT - S. DURIF 25.05.71)

TECHNIQUE

Les prélèvements ont été séchés à l'étuve puis incinérés à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes du parenchyme. Il n'a pas été possible d'en effectuer sur celles de la plèvre par suite de leur grande hygroscopie qui les transforme rapidement en liquide.

Les cendres de chacun des prélèvements enrichies par lavage à l'acide chlorhydrique N et recueillies par filtration sur membrane de carbone, ont été utilisées en partie pour l'examen en microscopie électronique et diffraction électronique, en partie pour l'examen par diffraction des rayons X.

RESULTATSa) Parenchyme pulmonaire

Le taux de cendres est de 1,40 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes présente un fond de diffusion important, dû à la forte teneur en fer de l'échantillon, fond sur lequel on ne distingue guère que les raies du quartz.

L'examen au microscope optique des cendres simplement lavées à l'eau distillée montre l'existence de fibres nues et de corps ferrugineux. Après lavage à l'acide chlorhydrique, on ne voit plus que des fibres nues au milieu de nombreuses plaquettes.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres enrichies met en évidence du quartz, du mica, de la chlorite et de l'amosite.

En microscopie électronique on voit, accompagnées de plaquettes argileuses, de nombreuses fibres nues, de dimensions variables qui toutes donnent un diagramme de diffraction électronique correspondant à celui de l'amosite.

b) Plèvre

Le taux de cendres est de 1,08 %. Les cendres sont hygroscopiques et se transforment rapidement, dans l'air, en gouttelettes noirâtres.

L'examen au microscope optique des cendres lavées à l'acide chlorhydrique montre des fibres nues dont la morphologie est celle des amphiboles (famille minéralogique à laquelle appartient l'amosite).

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres enrichies met en évidence du quartz, du mica, de la kaolinite, de l'amosite et vraisemblablement du talc.

En microscopie électronique, on voit des fibres, ainsi que celles rencontrées dans le parenchyme, également des plaquettes argileuses. Certaines d'entre elles semblent avoir un noyau de corps ferrugineux dont la gaine n'a pas été complètement détruite par le lavage acide. Toutes ces fibres donnent des diagrammes de diffractions correspondant à celui de l'amosite.

En conclusion, ces prélèvements contiennent l'un des types de l'amiante sous forme d'amosite. Ce minéral paraît être présent en proportion relativement importante, car ses raies caractéristiques apparaissent nettement en diffraction des rayons X, ainsi que les minéraux argileux qui accompagnent fréquemment l'amiante.

Monsieur TEN Emile - 69 ans

Hospitalisé le 28 août 1974 pour une pleurésie trainante constatée fin avril 1974 où une hospitalisation à FLERS permet de découvrir un épanchement pleural droit lors d'un épisode pseudo-occlusif ayant nécessité pendant quatre jours une aspiration duodénale.

L'épanchement fut évacué à plusieurs reprises mais, lors de l'hospitalisation le 28 août 1974 il persiste une opacité pleurale de la base droite dense, homogène donnant une image d'épanchement enkysté avec un minime prolongement scissural sur les coupes tomographiques.

La ponction de la base droite reste négative orientant vers la possibilité d'une tumeur solide développée dans les suites de cette pleurésie récidivante.

C'est alors que l'on apprend que l'intéressé qui travaillait dans l'industrie textile avait été employé pendant six mois aux usines d'amiante de CALIGNY en 1939.

Lors de son séjour à l'hôpital de FLERS du 26 au 4 juin 1974, une évacuation pleurale avait été pratiquée.

60 % de PN - 40 % de lymphocytes - cultures pour BK négatives

Une biopsie pleurale avait été pratiquée le 3 mai 1974 (biopsie trans-pariétale à l'aiguille) : inflammation chronique (Mr ROUSSELOT).

Le 31 mai 1974 : NFS :
4 600 000 H
9 100 GB
PN 79 %
Eosinophiles 2 %
Lymphocytes 10 %
GL 8 %
M 1 %

Le 17 septembre 1974 : biopsie pleurale par thoracotomie (Mr EVRARD)

mésothéliome pleural : (Mr J.C. MANDARD).

Prolifération néoplasique de cellules tantôt fusiformes à cytoplasme éosinophile et finement granuleux, tantôt globoides à cytoplasme clair vacuolé avec noyau hyperchromatique refoulé fréquemment à la périphérie. Les cellules sont tantôt disposées en nappes massives, tantôt en formations papillaires ou adénoïdes autour d'un axe fibro-hyalin. La coloration des muco-substances neutres est faiblement positive, celle des muco-substances acides est fortement positive.

Il n'a pas été identifié de fibres d'amiante.

Au total : Mésothéliome pleural sous forme de pleurésie récidivante 35 ans après une exposition de 6 mois à l'amiante.

3 OBSERVATIONS DE MESOTHELIOMES D'ORIGINE NON PROFESSIONNELLE

OBSERVATION N° 4 : Madame BL ... Juliette - 53 ans

OBSERVATION N° 5 : Madame BAZ ... Georgette - 64 ans

OBSERVATION N° 6 : Madame LEC ... Marie-Louise - 67 ans

O B S E R V A T I O N N ° 4

OBSERVATION

Mme BL ... Juliette - 53 ans il s'agit d'une femme sans passé pathologique particulier.

Le début des troubles remonte en avril 1970 où elle consulte pour une dyspnée d'effort avec toux quinteuse, fébricule (38°) et amaigrissement de 4 kgs en six semaines. Aucune douleur. Il existe alors un épanchement pleural droit très abondant. La ponction évacuatrice ramène 2 200 cm³ d'un liquide séro-hémorragique, lymphocytaire, Rivalta +, amicrobien.

Cette pleurésie chronique et récidivante (II ponctions en deux mois) ne fait pas la preuve de son étiologie malgré :

- . Cultures et inoculations au cobaye à la recherche du B.K.
- . 2 ponctions-biopsies pleurales à l'aiguille Abrams
- . 1 bronchoscopie normale
- . 1 bilan digestif négatif

Le traitement d'épreuve tuberculostatique associé à un antibiotique à large spectre ramène paradoxalement l'apyrexie. L'état général est conservé.

Radiologiquement, en juin 1970, sur les tomographies pulmonaires pratiquées après ponction, on note un aspect de pachypleurite avec scissurite et surtout un aspect irrégulier, aérolaire de la base droite.

Le 7 juillet 1970, thoracotomie exploratrice. Dans l'ensemble, la plèvre pariétale et viscérale est très épaisse, tumorale, irrégulière. Il existe de nombreuses cloisons et le poumon est racorni, enserré par la tumeur. Une large pleurectomie viscérale et scissurale permet une réexpansion pulmonaire satisfaisante. L'aspect est celui d'un mésothéliome diffus, ce que confirmera l'examen histologique et ultra-structural de la pièce. L'examen au microscope électronique révèle des fibres de chrysotile.

- les suites immédiates sont simples, avec disparition de l'épanchement et apyrexie. La malade est soumise à une cobalto-thérapie post-opératoire de principe, et à une chimiothérapie.

A partir d'octobre 1970, des douleurs apparaissent puis des nodules cutanés de perméation, notamment sur la ligne de cicatrice. La malade décède le 7 décembre 1970, soit 8 mois après le début apparent de la maladie.

Au total, mésothéliome pleural diffus évoluant sur le mode d'une pleurésie chronique récidivante. Diagnostic grâce à la biopsie chirurgicale qui, de plus, entraîna l'assèchement de la plèvre et permit d'identifier des fibres minérales (chrysotile en l'absence de toute exposition connue à l'asbeste.

MICROSCOPIE OPTIQUE : Sur coupes semi-fines.

On observe deux aspects principaux

- le premier constitué par des massifs cellulaires arrondis ayant une cavité centrale de type glandulaire limitée par des cellules cubiques à gros noyaux, dont le nucléole est bien visible.

- le second est formé de cordons cellulaires entourés de tissu conjonctif. Les cellules sont plus allongées. Le noyau est gros, nucléolé

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

On retrouve les aspects architecturaux observés en microscopie optique.

1) les massifs cellulaires, limités par une membrane basale, creusés en leur centre d'une lumière de forme variable, sont formés de cellules cubiques ou cylindro-cubiques unies entre elles par de nombreux desmosomes. Le pôle libre des cellules bordant la cavité centrale présente de nombreuses microvillosités. Celles-ci s'observent également à la surface des cellules périphériques mais alors au niveau de dilatactions intercellulaires. Enfin, les cavités pseudo-glandulaires sont souvent bourrées de microvillosités.

A l'intérieur des cellules, il y a un noyau de forme irrégulière contenant un ou deux nucléoles ou trois dans quelques cellules. Ce nucléole a souvent un aspect particulier, spiralé.

Dans le cytoplasme, les mitochondries sont petites et allongées, surtout périnucléaires. Dans certaines cellules, ces mitochondries sont vésiculaires. L'appareil de Golgi est bien visible. Il a été possible d'observer dans quelques cellules l'un ou même les deux centrioles. Le réticulum endoplasmique est du type lisse ou granulaire. Les ribosomes peuvent être libres dans le cytoplasme, groupés alors en rosette. Les cellules sont souvent riches en glycogène, celui-ci est soit disséminé dans la cellule, soit stocké au pôle apical des cellules lumineuses. Il existe dans presque toutes les cellules de nombreux filaments sans périodicité. Enfin, on peut observer des vacuoles de pinocytose et des gouttelettes très osmiophiles vraisemblablement lipidiques.

Sur les coupes étudiées, il existait de nombreuses mitoses.

2) les cordons cellulaires sont formés de cellules plus ou moins allongées, elles sont entourées de tissu conjonctif parfois elles sont bordées par une membrane basale mais celle-ci peut être discontinue.

Les cellules présentent des microvillosités mais moins nombreuses que dans le type précédent et siégeant à n'importe quel endroit de la surface cellulaire. Le noyau est de forme irrégulière, uni ou binucléolé. Le cytoplasme présente les mêmes éléments que dans les cellules précédentes mais le réticulum endoplasmique est souvent dilaté en citernes contenant un matériel faiblement osmiophile. On observe aussi du glycogène et des filaments sans périodicité mais moins nombreux que dans le cas précédent. Dans le tissu conjonctif entourant ces cordons cellulaires sont observés des fibroblastes et des plasmocytes.

Rapports avec les vaisseaux : Sur les coupes étudiées, i observé un seul capillaire.

Conclusion :

La disposition polymorphe et les caractères des cellules sont en accord avec ceux des mésothéliomes pleuraux diffus déjà observés en microscopie électronique. L'abondance des microvillosités, du gly-cogène et des filaments sans périodicité est en faveur de la malignité.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 9.02.73)

TECHNIQUE

Le prélèvement a été déparaffiné au toluène à chaud, séché à l'étuve puis incinéré à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes.

La totalité des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électroniques. Ces cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 2,22 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes met essentiellement en évidence du sulfate de calcium CaSO_4 synthétisé au cours de l'incinération à partir du soufre organique.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X indique la présence de talc, de chlorite, et de quartz.

En microscopie électronique, la préparation est assez peu chargée. Elle comporte des plaquettes argileuses, le plus souvent de grandes dimensions. On y voit des fibres minces et souples quelquefois groupées, tantôt en écheveaux qui peuvent atteindre 40 microns de longueur, tantôt en faisceaux un peu échevelés, tantôt en espèces de feutrages. Le plus fréquemment, ces fibres se rencontrent isolées : elles sont quelquefois très longues mais le plus souvent très petites, d'une longueur allant de quelques microns à moins d'un demi-micron. Elles donnent toutes un diagramme de diffraction électronique correspondant au chrysotile.

En conclusion, ce prélèvement contient de l'amiante sous forme de chrysotile en quantité significative en microscopie électronique, mais pas suffisante pour que les raies de ce minéral apparaissent en diffraction des rayons X.

O B S E R V A T I O N N ° 5

OBSERVATIONMadame BAZ ... Georgette - 64 ans

Employée à l'hôpital à l'entretien du service des Isotopes depuis 8 ans.

Aucune exposition connue aux poussières d'amiante.

Aucun antécédent respiratoire.

OCTOBRE 1973 :

- dépistage radiologique systématique révélateur d'une opacité dense et arrondie axillaire gauche, en continuité avec la paroi thoracique.
- cultures pour recherche de BK sur tubage : négatives
- bronchoscopie normale
- latence totale sur le plan fonctionnel et général
- aucun signe d'épanchement pleural

12 NOVEMBRE 1973 :

- thoracotomie exploratrice (Mr EVRARD) révélatrice d'une tumeur solide de la plèvre pariétale gauche.

"thoracotomie exploratrice au bord supérieur de la cinquième côte gauche. Plèvre libre, on découvre une tumeur de 10 cm de diamètre, pédiculée, le pédicule s'insérant sur la plèvre pariétale. La tumeur adhère au lobe supérieur et au lobe inférieur.

Exploration de cette tumeur qui est libre dans sa majeure partie.

Excision large de la base d'implantation au bistouri électrique.

On est surpris de constater près de la base d'implantation de la tumeur et sur le lobe supérieur d'autres petites tumeurs plus ou moins sessiles . Toutes sont extirpées au bistouri électrique.

Enfin, dans le cul de sac pleuro-péricardique, on découvre une tumeur de 4 cm de diamètre environ, extirpée elle aussi.

Il s'agit donc de tumeurs pleurales, peut-être mésothéliome ou bien tumeurs secondaires pleurales.

Fermeture thoracique sur deux drains, l'un au sommet.
l'autre déclive ; technique habituelle.

Rifocine locale.

suites opératoires normales.

Récidive sous forme d'épanchement pleural en Octobre 1974.

COMPTE RENDU D'EXAMEN HISTOLOGIQUE (Mr J.C. MANDARD)

- 1°) Premier fragment de 6,5 cm de diamètre fasciculé ; il est constitué par une prolifération extrêmement dense de cellules fuso-cellulaires à cytoplasme légèrement éosinophile, à noyau allongé relativement régulier et présentant de fréquentes mitoses. La collagénèse est relativement peu abondante. Quelques plages alcianophiles.
- 2°) Deuxième fragment d'aspect identique au précédent et mesurant 3 cm de diamètre et de même structure.
- 3°) Troisième fragment : formation arrondie de 2 cm de diamètre à la fois fasciculée et végétante : à côté des proliférations fuso-cellulaires identiques à celles observées précédemment il existe des végétations tapissées par un revêtement cubique ou cylindrique, qui forment également des inclusions tubuleuses ou glandu-liformes. Ces cellules sont parfois pluristratifiées. Elles présentent une très discrète sécrétion P.A.S. positive et plus fortement alcianophile. Ces végétations entament à la périphérie une mince lame de tissu pulmonaire.

Pas de corps asbestosiques identifiés.

Conclusion : Plèvre - exérèse - aspect compatible avec un mésothéliome.

Au total, mésotéliome pleural d'origine extra-professionnel : découverte d'examen systématique conduisant à l'exérèse d'une tumeur locale, suivie 1 an après d'une récidive sous forme d'un épanchement pleural.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 7.02.74)

TECHNIQUE

Une partie du prélèvement a été séchée à l'étuve puis incinérée à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes.

Une partie des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électroniques.

Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 2,89 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes présente uniquement les raies du sulfate de calcium γ CaSO_4 , corps synthétisé au cours de l'incinération.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X met en évidence du talc, du quartz, de la chlorite, de la kaolinite et, en très faible teneur, du métaphosphate de calcium $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ et du feldspath.

En microscopie électronique, la préparation est peu chargée. On y voit des plaquettes argileuses, le plus souvent de petite taille, et des dépôts de particules très absorbantes qui ne diffractent pas. On y rencontre de temps en temps quelques fibres d'amiante, principalement sous forme de chrysotile : ce dernier se présente tantôt en fibres très fines et isolées de 3 à 9 microns de longueur, tantôt en faisceaux trapus d'environ 3 microns, tantôt en écheveaux plus longs, supérieurs à 10 microns, atteignant même la vingtaine de microns. Les fibres d'amphibole sont extrêmement rares : deux fibres par grille de microscope.

En conclusion : Ce prélèvement contient peu de matières minérales exogènes ; les minéraux tels que talc, chlorite, kaolinite et quartz sont très largement dominants. L'amiante, essentiellement sous forme de chrysotile, est très peu abondant.

OBSERVATION N° 6

OBSERVATION.

Madame LEC ... Marie-Louise - 67 ans

- . Aucune exposition à l'amiante.
- . Sans profession.

JUIN 1974 :

- examinée pour douleurs thoraciques droites depuis 6 mois et amaigrissement.
- épanchement pleural droit lymphocytaire contenant 40 gr/l de protéines.
- culture pour BK négative sur liquide pleural
- bronchoscopie normale
- plusieurs évacuations pleurales ont été nécessaires dans les semaines suivantes en raison de la récurrence de l'épanchement.

16 JUILLET 1974 :

- - thoracotomie exploratrice (Mr BEZARD)

processus bourgeonnant et infiltrant de toute la plèvre pariétale et viscérale envahissant la coupole diaphragmatique droite et la plèvre médiastine.

- examen histologique

"le prélèvement mesure environ 3 cm de diamètre. Histologiquement il montre l'envahissement massif de la plèvre par un néoplasme malin indifférencié, constitué de cellules volumineuses à cytoplasme clair ou acidophile, présentant peu de mitoses et de monstruosités

Il existe quelques ébauches de différenciation tubuleuse se présentant plutôt sous forme de fissures que de tubes véritables. Dans les territoires non envahis, la plèvre présente une réaction inflammatoire intense, légèrement sclérogène. Il n'y a pas de composante fuso-cellulaire. Cependant l'aspect me semble plutôt en faveur d'un mésothéliome que d'une métastase.

Conclusion : plèvre - biopsie : néoplasme malin indifférencié (mésothéliome plutôt que métastase)."

La malade est décédée le 27 septembre 1974.

Au total, mésothéliome pleural extra professionnel chez une femme de 67 ans présentant une pleurésie trainante puis récidivante après évacuation conduisant à une thoracotomie confirmant la nature maligne de l'affection.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 30.09.74)

TECHNIQUE

Le prélèvement a été séché à l'étuve puis incinéré à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes.

Une partie des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électroniques.

Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 2,20 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes met en évidence du sulfate de calcium CaSO_4 , corps synthétisé au cours de l'incinération, et un peu de talc.

Un examen des cendres par fluorescence X indique la présence, à côté d'éléments normaux tels que fer, calcium, potassium, phosphore, soufre, chlore, de cuivre et de zinc en teneur anormalement élevée.

Afin d'essayer de préciser sous quelle forme ces métaux sont engagés, une partie des cendres a été lavée à l'eau distillée et des diagrammes de diffraction des rayons X ont été réalisés sur la partie des cendres insoluble à l'eau et sur la partie soluble, après évaporation de l'eau de lavage. Ils mettent en évidence, dans l'insoluble, du talc, du quartz et de la carbonate apatite ; dans la partie soluble, du phosphate de zinc $\text{Zn H PO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, du chlorure de cuivre à la fois sous forme CuCl et sous forme $\text{Cu Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, et du gypse $\text{Ca SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, forme sous laquelle le CaSO_4 a recristallisé après dissolution.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X indique la présence de talc, de quartz et d'un peu de chlorite.

En microscopie électronique, la préparation est claire

et assez peu chargée. Elle comporte des plaquettes argileuses tantôt assez grandes, tantôt très petites et groupées, ainsi que des particules argileuses à texture fibreuse. On y rencontre quelques très rares fibres d'amiante : sur la totalité de deux grilles de microscope électronique, trois petits faisceaux de chrysotile mesurant respectivement 1, 1,5 et 4 microns, et trois fibres d'amphibole mesurant 8, 3 et 2 microns. Au cours d'un examen au microscope optique du même type de préparation (cendres lavées à l'acide) portant sur l'équivalent de 0,1 cm de plèvre et permettant de visualiser les fibres d'amphibole supérieures à 4 microns de long, il a été vu 5 fibres de 8 à 30 microns.

En conclusion : si ce prélèvement contient du talc en quantité relativement importante, on n'y rencontre que d'extrêmes rares fibres d'amiante.

1 OBSERVATION DE CANCER BRONCHO PULMONAIRE PROPAGE

A LA PLEVRE D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

OBSERVATION N° 7 : Madame VAN ... Marie-Louise - 48 ans

O B S E R V A T I O N N ° 7

OBSERVATION

Mme VAN ... Marie-Louise - 48 ans

A travaillé de 13 à 18 ans puis de 22 à 28 ans, soit pendant un total de 11 ans dans une filature d'amiante.

Hospitalisée le 5 octobre 1970 pour douleurs thoraciques gauches avec dyspnée, hippocratisme digital.

La radiographie révèle une image de fibrose basale droite accompagnée d'une opacité basale gauche donnant l'aspect d'une condensation scissurale gauche sur le film de profil.

Présence de corps asbestosiques au tubage.

Bronchoscopie normale.

Biopsie : muqueuse discrètement atrophique.

L'exploration fonctionnelle révèle le 8 octobre 1970 :

. CV	:	1780	(N.2250)
. VEMS	:	1040	(N.1720)
. DLCO	:	10,9	(N.19)

Gaz du sang : légère alcalose gazeuse.

Le 28 octobre 1970, thoracotomie par Mr EVRARD : tumeur pleurale envahissant la paroi et le poumon par de nombreux bourgeons.

L'examen histologique (Mr ROUSSELOT) permet de conclure à un épithélioma épidermoïde non différencié mais la coupe présente quelques corps asbestosiques.

Au total, épithélioma épidermoïde broncho-pulmonaire étendu à la plèvre vérifié histologiquement avec présence de quelques corps asbestosiques, chez une femme de 48 ans ayant travaillé 11 ans dans une filature d'amiante.

COMPTE RENDU OPERATOIRE (Mr EVRARD 28.10.70)

Mésothéliome pleural gauche probable chez une malade atteinte d'Asbestose.

Thoracotomie en vue de biopsie pleurale et pulmonaire.

Thoracotomie latérale au bord supérieur de la 7ème cote gauche.

La tumeur pleurale envahit la paroi et le poumon. Elle est faite de bourgeons lardacés et friables.

Biopsie tumorale et pulmonaire (deux prélèvements effectués pour microscope ordinaire et microscope électronique.

Drainage par un drain de 30.

Fermeture de la paroi au catgut chromé.

Points séparés sur la peau (nylon).

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE (Mr ROUSSELOT)

Le prélèvement comporte 2 fragments : l'un d'eux semble constitué par du tissu pulmonaire car on retrouve quelques cavités à revêtement cylindrique pouvant être d'origine bronchique. Ce tissu est entièrement envahi par un épithélioma peu différencié, de structure lobulaire, ébauchant quelques évolutions malpighiennes sans parakératose. A partir de ces amas néoplasiques les cellules s'effilochent pour devenir totalement atypiques, sarcomatoïdes. Les mitoses sont assez nombreuses. Dans certaines zones le stroma est fibreux, tatoué d'anthracose. Disséminés dans cette tumeur, se trouvent quelques corps asbestosiques.

L'autre fragment est constitué uniquement par du néoplasme présentant une composante atypique sarcomatoïde, et une composante lobulaire.

L'aspect histologique est très proche de celui d'un mésothéliome.

Je l'interprète cependant comme correspondant à un épithélioma, épidermoïde en raison de la présence de lobules d'aspect malpighien dans le premier fragment.

T R O I S I E M E P A R T I E

LES PLAQUES PLEURALES HYALINES ET CALCIFIEES DE L'AMIANTE

PLAQUES HYALINES - PLAQUES CALCIFIÉES

Plaques pleurales hyalines et plaques pleurales calcifiées sont pratiquement indissociables. Leurs aspects anatomiques, radiologiques particuliers, les dénoncent comme les témoins d'un empoussiérage par l'asbeste, même en l'absence de signes radiologiques d'asbestose.

LES PLAQUES HYALINES

GLOYNE (63) fut le premier à noter de telles plaques dans une série de nécropsies chez des sujets asbestosiques (1935). Du point de vue clinique, les signes d'appel sont inexistantes à l'état pur (125), et l'apparition d'un d'entre eux est en rapport avec une des complications pleurales malignes, ou une fibrose pulmonaire. La découverte de la plaque hyaline se fait lors de la lecture attentive de clichés pulmonaires ou lors de nécropsies (5% des autopsies (76)), ou de thoracotomies (10 % de celles-ci 76).

L'aspect est celui d'une plaque de dimensions variables, en relief sur la plèvre pariétale sans adhérences avec la plèvre viscérale, de couleur gris blanchâtre, brillante voire nacré. A la coupe, même aspect opaque et gris brillant avec parfois quelques minuscules points de calcifications à l'intérieur. L'épaisseur est de 1 à 2 millimètres. La surface de relief variable est lisse, bien limitée, ou bien irrégulière avec des prolongements en profondeur, vers les espaces intercostaux, n'envahissant jamais toute la plèvre. Elles ne peuvent être assimilées à de simples épaissements pleuraux. HERTZOG (76) les retrouve dans des espaces privilégiés : 3° et 5° en avant, le 6° pour les localisations postéro inférieures.

Elles sont le plus souvent bilatérales, siégeant sur la plèvre diaphragmatique et sur la plèvre pariétale dans les moitiés inférieures des champs pulmonaires, en avant et sur les côtés, avec rarement une petite réaction de la plèvre viscérale sous forme d'un épaississement banal (139). La plèvre médiastinale et les apex sont exceptionnellement atteints.

Le diagnostic radiologique est particulièrement difficile et certains accordent à la radiologie peu de valeur, la plaque n'ayant aucune signification photographique. L'étude des clichés sous certaines incidences pour un oeil exercé et prévenu, en permettrait l'identification. Pour ANTON (2-3) plusieurs facteurs sont responsables de la formation de l'ombre radiologique : l'épaisseur, la situation, la forme et la grandeur. A grandeur et épaisseur égales, plus une plaque est reportée à la périphérie, plus son grand axe tendra à être parallèle aux rayons X, et plus l'image apparaîtra visible.

Par contre, une plaque de faible épaisseur dont le grand axe est perpendiculaire aux rayons et se trouvant en position interne, latéro-sternale par exemple, aura une image projetée sur le cliché de face peu ou pas apparente, alors que le maximum de visibilité sera obtenue sur des images transverses. La projection sur l'ombre cardiaque quelle que soit l'épaisseur ne sera pas visible. Le diagnostic radiologique sera dans certains cas facilité par la présence de petites calcifications au centre d'une plaque peu dessinée sur le cliché, aux contours gommés.

Les diagnostics différentiels radiologiques sont :

- l'épaississement pleural banal qui suit une pleurésie, un hémothorax, généralement unilatéral, unique, régulier avec

oblitération des angles costo phréniques, plus étendu, avec un aspect dégradé.

- Une tumeur intra pulmonaire, localisée sur les radios de face et de profil, sur les tomographies, homogène, alors que la plaque a un aspect irrégulier, en feuille de houx, avec de petits prolongements périphériques.

Dans certains cas, des clichés standards associés ou non à des tomographies complétés d'une insufflation seront utiles pour les visualiser plus distinctement.

ANTON (3) décrit un aspect particulier : une bande verticale transparente séparant une plaque interne et une plaque périphérique plus dense.

Données histologiques (ROUJEAU 76)

La plaque n'est pas assimilable à un dépôt de surface sur la plèvre pariétale. Elle siège à l'intérieur du tissu adipeux sous pleural, séparé du mésothélium hyperplasique ou métaplasique par une mince lame de tissu. Le tissu conjonctif fibro hyalin réalise des masses ovoïdes ou aplaties avec des nodosités arrondies. Elles sont constituées de zones à structure lamellaire (épais trousseaux parallèles délimitant des pseudofentes (76) ou aspect ondulé des fibres, entrelacées en panier (105) et de zones nodulaires à disposition concentrique (images en bulbe d'oignon centrées par une zone claire optiquement vide). Généralement acellulaire, les faisceaux hyalins enserrent parfois quelques fibroblastes. Quelquefois de petits dépôts calcaires ou des petits cristaux sont aperçus mêlés aux fibres élastiques et au collagène.

.../...

Des spicules conjonctifs implantés sur un axe vasculaire, entourés d'un manchon inflammatoire s'avancent vers le tissu adipeux.

LES PLAQUES CALCIFIÉES

Elles ont de nombreux points communs avec les plaques hyalines.

Ce sont :

- une latence clinique totale
- une situation bilatérale superposable à celle des plaques hyalines.
- une évolution très longue
- un rapport avec les fibres minérales

Les plaques pleurales contiennent des corps asbestosiques accompagnés de nombreuses fibres. Leurs concentrations dans la plèvre au contact des plaques est inférieur au parenchyme pulmonaire. Il semble exister localement des phénomènes de concentration locale conduisant à un taux proportionnellement plus important d'un type de fibre par rapport au tissu pulmonaire (FONDIMARE - 192).

- Un aspect histologique identique à celui de la plaque fibro-hyaline, de type lamellaire (82). La seule différence est l'envahissement par des cristaux calciques de plusieurs petites zones qui ont tendance à fusionner ensuite.

L'aspect radiologique

est différent car la richesse en calcium de ces plaques absorbe les rayons. D'étendue variable, ce sont au début des éléments linéaires où des plaques bombées de 2 à 3 cm, à convexité supérieure, dont le bord est plus ou moins régulier, de densité inégale. Les dessins sur les plèvres pariétales et diaphragmatiques sont ceux de spicules

rappelant des "feuilles de houx" (holly-leaf des anglo-saxons) ou des guirlandes (1). Les aspects rectilignes des bords sont moins spécifiques. A côté de la forme épineuse, il existe un type multi-nodulaire ou tacheté dont l'élément de base est une opacité en virgule, ou ovale irrégulière, aréolaire. La forme feuille de houx est un aspect plus tardif du type multinodulaire, mais plus classique, les deux ayant la même signification.

Rappelons que ces plaques bilatérales, symétriques, n'atteignent pas les sommets. Sur le diaphragme elles sont plus fréquentes sur le versant postérieur nécessitant des clichés de profil. Se rejoignant elles peuvent dessiner la coupole. Il a été décrit des localisations latéro-médiastinales avec des spicules qui soulignent l'ombre cardiaque (coeur "porc-épic" 82) et des localisations rares interlobaires (105).

Les diagnostics différentiels. (82-170) - Ce sont les plaques calcifiées intra-pleurales séquelles d'une collection pleurale tuberculeuse, d'un hémithorax, plus denses, plus homogènes, plus régulièrement dessinées en os de seiche, d'une tumeur ou d'une tuberculose calcifiées. Comme pour la plaque fibrohyaline, la situation externe en cas de calcification peu importante, augmentera la densité de l'image.

Les plaques silicotiques se localisent dans les parties supérieures et périphériques accompagnées de calcifications ganglionnaires en coquille d'oeuf (25).

PLAQUES CALCIFIÉES - PLAQUES HYALINES

La structure nodulaire, concentrique ou bulbiforme, l'existence de points d'accroissement sur la face profonde expliquent que la plaque hyaline se forme à partir du tissu adipeux par un processus de

liposclérose secondaire à une agression inflammatoire propagée par voie sanguine (manchons lymphoplasmocytaires périvasculaires) (76). La plaque hyaline est le précurseur de la plaque calcifiée (29-63-80). Le passage de l'une à l'autre se fait progressivement par calcification du centre vers la périphérie de la plaque hyaline.

Explication logique, qui est démontrée par l'observation dans le temps de quelques porteurs de plaques simples chez lesquels sont apparues progressivement des calcifications, là où siégeaient les plaques hyalines, sur un laps de temps d'environ 10 ans. L'existence des nombreux points communs plaident aussi en faveur de leur parenté. La coexistence de plaques calcifiées et non calcifiées d'un malade à un autre permet, si la précipitation calcique se fait à un taux constant, de donner un âge à une plaque, d'en prévoir son apparition et de la suivre sur des clichés successifs. Les calcifications se font préférentiellement là où il y a une nécrose cellulaire avec augmentation du ph. Elles sont composées de matières organo minérales : 30% d'organiques, 70% de minérales dont 83% de phosphate de calcium, et 9 à 11% de carbonate de chaux. Le passage des formes multinodulaires aux aspects en feuille de houx peut nous amener à concevoir 2 modes de progression. La plaque hyaline gardant une surface constante le phénomène de calcification se termine lorsque la plaque est calcifiée, ou bien la plaque croît à la périphérie au fur et à mesure de la précipitation calcaire dans sa région centrale. Malgré une interruption de l'empoussiérage les mouvements respiratoires entraînent une irritation mécanique qui favoriserait l'extension de la plaque.

.../...

PLAQUES - AGE D'APPARITION

Tous les auteurs s'accordent à signaler leur découverte chez des personnes âgées, 60 à 70 ans, mais des études comparatives entre les deux types de plaques n'ont pas été menées. L'exposition minimale est de 5 ans, souvent de 15 ans et plus (105) bien que SARGENT (145) relève 2 cas d'empoussiérage inférieur à 8 mois. Les plaques calcifiées apparaissent 20 à 30 ans après le début de l'exposition.

PLAQUES PLEURALES - ASBESTOSE

De nombreux auteurs ont déjà fait le rapprochement entre une exposition professionnelle aux poussières : mica (92) - talc (92) - asbeste (29-80-89-136) - ou une exposition extra professionnelle (1-29-90-115-118) et l'apparition des plaques. Les études épidémiologiques (138) révèlent dans les séries de plaques calcifiées ou non, une exposition aux fibres dans de nombreux cas, avec souvent une recherche des corps asbestosiques positive. Quelques rares auteurs (125-126) estiment qu'il n'y a aucune relation entre l'exposition à l'asbeste et le développement de plaques hyalines et de calcifications pleurales. Lorsqu'il n'y a aucun doute sur les fibres minérales employées, lorsque les symptômes classiques cliniques et radiologiques sont réunies (90) l'asbeste est tenu comme seul responsable. Dans des travaux plus récents, une exposition à l'amianté avec le type d'images décrites ci-dessus symétriques, voire même, le seul aspect de celles-ci sans exposition avouée et sans antécédents pleuraux implique l'asbeste comme seul agent pathogène (80).

Souvent la fibrose n'accompagne pas ces manifestations pleurales. Il faut penser que d'autres éléments sont responsables de tels aspects. Le talc qui est à l'origine de certaines plaques calcifiées peut renforcer l'action du trémolite auquel il est souvent associé (92).

Pour CARTIER (29) le facteur étiologique des plaques pleurales n'est pas exactement celui de l'asbestose. Il y a une corrélation inversement proportionnelle entre l'intensité de l'empoussiérage et l'incidence plaques pleurales.

Intensité de l'empoussiérage	Nombre des cas	Sans asbestose		Avec asbestose	
		Radio.	Histo.	Radio.	Histo.
0	46				
1	38 (76%)	$\frac{112}{126}$	$\frac{10}{14}$	$\frac{14}{126}$	$\frac{4}{14}$
2	12				
3	11 (23%)				
4	19				

DISTRIBUTION DE 126 CAS DE PLAQUES PLEURALES SELON L'INTENSITE DE L'EMPOUSSIERAGE ET PRESENCE D'ASBESTOSE (d'après CARTIER).

Des empoussiérages de même importance sont responsables de 86 % des cas d'asbestose et de 23 % de plaques pleurales, alors que des empoussiérages plus légers produisent 76 % de plaques pleurales et 14 % de cas d'asbestose. Dans 90 cas d'asbestose microscopique CARTIER ne rencontre aucune plaque pleurale alors que sur 126 plaques calcifiées il ne compte que 14 cas d'asbestose.

L'empoussiérage urbain peut être à l'origine des 5 à 6 % des plaques des séries nécropsiques.

Pour HOURIHANE dans ses séries ceux qui eurent une asbestose histologique avec exposition sûre à l'asbeste et recherche positive des corps asbestosiques présentèrent des plaques importantes et calcifiées.

Inversement ceux dont l'exposition fut douteuse, avec une recherche de corps asbestosiques négative et une fibrose microscopique inexistante développèrent des petites plaques fibro hyalines. Plus les plaques sont nombreuses, étendues et calcifiées et plus le risque asbestosique a dû être important.

QUEL EST LE ROLE PATHOGENIQUE DE LA FIBRE ?

KIVILUOTO a avancé une théorie mécanique (90) pour tenter d'expliquer la formation de telles plaques. Les fibres inspirées sont véhiculées jusqu'aux alvéoles pulmonaires qu'elles traversent grâce à la finesse de leurs extrémités, pour aller se ficher dans la plèvre viscérale où elles se rassemblent à la façon d'une pelote d'épingles. Les mouvements respiratoires entraîneraient une irritation chronique de la plèvre pariétale.

Dans ce premier temps, il y aurait des micro hémorragies, puis une plaque de collagène dont le centre serait petit à petit envahi par des dépôts calcaires. La nécrose centrale perturberait l'équilibre acido basique du milieu et favoriserait la précipitation des cristaux calcaires. KIVILUOTO s'appuie sur plusieurs arguments pour soutenir cette hypothèse :

- les plaques sont retrouvées plus fréquemment à droite, côté pour lequel le débit ventilatoire est le plus important et dont la bronche souche tend à se verticaliser.

.../...

- le fait d'avoir retrouvé des fibres et des corps asbestosiques dans la plèvre et à son voisinage.

- le fait d'avoir constaté de petites hémorragies.

- la prédominance aux bases, là où par leur poids, les fibres ont le plus de chance de se masser.

Pour classique et simple que soit cette théorie, elle n'est pas satisfaisante, n'expliquant pas dans les zones atteintes la répartition irrégulière des fibres, la précipitation inégale du calcium dans les différentes couches des plaques pleurales.

MEURMANN (118) n'a retrouvé aucun des stades successifs décrits par KIVILUOTO. Il considère que le tissu conjonctif collagène se développe d'emblée sans phénomènes inflammatoires, normalement présents après effraction des fibres, au niveau du tissu pleural. Jamais en microscopie, des fibres plantées dans la plèvre et faisant irruption dans la cavité pleurale n'ont été photographiées ni décrites, alors qu'elles ont été rencontrées dans les organes sous-jacents. L'explication pourrait devenir plus plausible, si les fibres véritablement actives sont inframicroscopiques.

D'autres hypothèses ont été avancées : une réactivité propre du mésothélium à l'asbeste, une hémolyse des hématies au contact de la fibre (73), une action directe ou indirecte par effets biologiques du minerai. Les fibrilles d'asbeste arrivent au contact de la plèvre pariétale après transport par voie lymphatique (87).

.../...

PLAQUES PLEURALES - MESOTHELIOME

HOURIHANE sur 56 plaques découvertes après autopsies relève 27 % de mésothéliomes. Comme WEBSTER et WAGNER (cités par CHRETIEN) il pense qu'il n'y a pas de relation histologique ou étiologique entre ces deux formations bien qu'elles aient de nombreux points communs : présence de fibres d'asbeste - siège identique. Des constatations anatomiques montrent que la lésion cancéreuse envahissant la plèvre respecte la plaque calcifiée et s'arrête à sa lisière. Il n'existe pas d'aspects transitionnels macroscopiques ou microscopiques entre plaques pleurales et mésothéliome.

Mais expérimentalement l'injection intratrachéale ou intrapleurale d'amiante, a été suivie de l'apparition de plaques hyalines, calcifiées ou de mésothéliomes (150-157).

Faut-il considérer que dans de nombreux cas, les stades prénéoplasiques sont déviés vers la transformation en plaques hyalines ou calcifiées ?

2 OBSERVATIONS DE PLAQUE HYALINE ET DE PLAQUE CALCIFIEE

D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

OBSERVATION N° 8 : PLAQUE CALCIFIEE AVEC CANCER OSTEOLYTIQUE :
Madame GIF ... Emilienne - 61 ans

OBSERVATION N° 9 : PLAQUE HYALINE
Monsieur URB ... Henri - 47 ans

O B S E R V A T I O N N ° 8

Madame GIF ... Ernestine - 61 ans - cultivatrice

Hospitalisée le 18 novembre 1972 pour douleurs thoraciques gauches avec discrète opacité basale gauche conduisant à évoquer une pleurésie mais la ponction exploratrice reste négative.

En revanche :

1°) la radiographie pulmonaire fait apparaître un placard calcifié de la plèvre droite qui ne reconnaît pour cause aucune pleurésie ancienne, mais beaucoup plus vraisemblablement son travail dans une usine de tissage d'amiante pendant 3 ans, de 18 à 21 ans. Cette calcification pleurale étendue est dépourvue de tout rententissement clinique.

2°) Cependant, un examen plus attentif des films révèle une image fibreuse des deux bases thoraciques et surtout, l'exploration fonctionnelle révèle une chute importante de la diffusion alvéolo-capillaire.

Cette exploration révèle :

. CV	=	1720	(N.2520)
. VEMS	=	1040	(N.1790)
. VR/CT	=	40,5%	(N.32%)
. Chute importante de la DLCO	=	4,8/	ml par
			mm de Hg
			(N. 14 ml./mm de Hg)

Les gaz du sang révèlent des résultats normaux.

Le microcathétérisme flotté révèle une importante élévation de la pression pulmonaire au repos :

. Pression systolique	: 43 mmHg
. Pression diastolique	: 15 mmHg
. Pression moyenne	: 29 mmHg

Le 21 décembre 1972, la malade quitte le service mais les douleurs thoraciques gauches ayant spontanément disparu en quelques semaines, l'éventualité d'une biopsie pleurale chirurgicale a été cependant retenue en cas d'aggravation.

3°) le 2 mars 1973, réhospitalisée pour douleurs permanentes de la région temporale droite conduisant à découvrir une lacune osseuse du condyle temporal droit.

En outre, les douleurs de la base thoracique gauche trouvent leur explication dans une lacune donnant un aspect "soufflé" de l'arc postérieur de la huitième côte gauche qui n'était pas visible sur les clichés de la précédente hospitalisation.

Au total, découverte d'un cancer ostéolytique chez une femme de 61 ans ayant travaillé 40 ans auparavant dans une usine d'amiante durant 3 ans et présentant par ailleurs une fibrose pulmonaire asbestosique et un placard calcifié de la plèvre.

O B S E R V A T I O N N ° 9

OBSERVATION

Monsieur URB ... Henri - 47 ans - ouvrier dans une usine d'amiante de 1953 à 1971.

Hospitalisé le 30 août 1971 après découverte d'une opacité pleurale gauche.

Quelques vagues douleurs thoraciques, pas de dyspnée ni aucun signe fonctionnel respiratoire.
Etat général excellent.

Pas de corps asbestosiques dans l'expectoration.

Bronchoscopie normale.

Biopsie : inflammation chronique très modérée.

Lipiodol : image en arbre mort de l'arbre bronchique gauche.
Obturation des deux branches segmentaires de la lingula le 10 septembre 1971.

Explorations fonctionnelles : léger déficit restrictif
CV : 2720 (N.3600) mais chute modérée de la DLCO : 15,9 (N.17,4).

Les gaz du sang sont normaux ainsi que le scintigramme du 7 septembre 1971 et le cathétérisme flotté du 29 juillet 1972.

E.C.G. normal le 20 septembre 1971.

Le 21 septembre 1971, thoracotomie exploratrice (Mr EVRARD)

Epaisse couche pleurale sur la plèvre pariétale avec dépôts fibrineux glacés de pleurésie chronique. Poumon libre. Plèvre viscérale intacte.

L'examen histologique ne révèle qu'une pachypleurite fibreuse par une sclérose dense d'aspect cicatriciel. Pas de corps asbestosiques. Mais l'examen au microscope électronique permet d'identifier des fibres de chrysotile dans le tissu pleural.

Au total, plaque hyaline de la plèvre contenant des fibres de chrysotile (mais en quantité insuffisante pour être visibles en diffraction au Rx) chez un homme de 47 ans exposé depuis 18 ans aux poussières d'amiante.

COMPTE RENDU OPERATOIRE (Mr EVRARD 21.09.71)Thoracotomie, exploration gauche

Malade travaillant chez Ferodo. Asbestose probable.
Découverte d'une image pleurale extensive depuis 3 ans.
Mésothéliome ?

Thoracotomie exploratrice dans le lit de la 5ème côte gauche réséquée en partie.
 Epaisse couche pleurale sur la plèvre pariétale.
 Aucun aspect de mésothéliome mais plutôt dépôts fibrineux glacés de pleurésie chronique avant l'apparition d'os de seiche. Le poumon est libre et la plèvre viscérale n'est pas atteinte.
 Quelques petits nodules dans le poumon.
 4 prélèvements (2 de poumon, 2 de plèvre pariétale) pour examens aux microscopes ordinaire et électronique.
 Fermeture thoracique sur un drain suivant le procédé habituel.

COMPTE RENDU D'EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'un des fragments mesure 4,5 sur 2,2 sur 0,3 cm.

Histologiquement, il est constitué par une fibro-sclérose dense, d'aspect cicatriciel.
 Il n'a pas été trouvé de foyer inflammatoire évolutif ni de corps asbestosiques.
 Il n'y a pas de signes histologiques de malignité.
 Le 2ème fragment est également constitué par du tissu fibreux, sans structure pulmonaire reconnaissable.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 26.02.73)

TECHNIQUE

Le prélèvement a été déparaffiné au toluène à chaud, séché à l'étuve et incinéré à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes.

La totalité de ces cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électroniques. Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 3,04 %. Il est certainement surestimé du fait que le prélèvement a été traité par un fixateur histologique.

La quantité de matière disponible est extrêmement faible : 0,8 mg de cendres globales qui proviennent à la fois du prélèvement lui-même et du fixateur.

.../...

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes présente essentiellement les raies du phosphate de calcium et de magnésium $\text{Ca-Mg}_2(\text{PO}_4)_6$ et celles correspondant à un peu de sulfate de calcium $\text{SO}_4 \text{ Ca}$ (produit synthétisé au cours de l'incinération).

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X indique la présence d'un type particulier d'apatite déjà rencontré dans les pièces pulmonaires humaines, de pyrophyllite, de kaolinite et de quartz.

En microscopie électronique, la préparation est extrêmement peu chargée, ce qui est partiellement dû à la trop faible quantité de matière utilisée. On rencontre quelques plaquettes argileuses, le plus souvent de petite taille, des débris de diatomées et quelques dépôts non identifiés. On rencontre des fibres fines, souples et assez transparentes qui se présentent de différentes façons : en écheveaux parfois très longs, en feutrages peu compacts de fibres courtes de l'ordre du micron de longueur, en faisceaux de fibres de plusieurs microns de longueur, en fibres isolées quelquefois très longues mais le plus souvent très courtes. Toutes donnent un diagramme de diffraction correspondant au chrysotile. On rencontre également quelques rares fibres bien droites, beaucoup moins fines que les précédentes, plus opaques aux électrons, ayant quelques microns de longueur, qui donnent un diagramme de diffraction d'amphibole (amosite ou crocidolite).

En conclusion : ce prélèvement contient des fibres d'amiante principalement sous forme de chrysotile. Sur le plan quantitatif, leur teneur est significative en microscopie électronique bien que l'échantillon soit très peu abondant, mais elle n'est pas suffisante pour que les raies de ce minéral soient visibles en diffraction des rayons X.

Q U A T R I E M E P A R T I E

LES PLEURESIES BENIGNES DE L'ASBESTE

PLEURESIES AUTONOMES DE L'AMIANTE

Elles représentent les manifestations pleurales bénignes les plus précoces de l'asbeste. Le nombre des cas réunis jusqu'à ce jour est relativement peu important, une cinquantaine environ. Ils sont certainement méconnus plutôt que rares, relativement fréquents pour COLLINS et GAENSLER (36-58) surtout à des stades peu avancés : simple comblement d'un cul de sac. Dans une population exposée aux fibres d'amiante ces auteurs avancent respectivement les chiffres de 2 et 20 %. L'asbeste incriminée dans ces études, est certainement l'agent causal de certaines de ces pleurésies étiquetées sous le nom de pleurésies idiopathiques. La première observation d'un tel épanchement est due à EISENSTADT (TABLEAU I).

En 1964 (49) un ouvrier travaillant dans les isolants, en contact permanent avec des fibres d'amiante, a présenté des épanchements séro sanguins à bascule. Le premier épisode fut marqué par un début aigu et l'épanchement se résorba en 15 jours sous l'action du repos et des médicaments antituberculeux. Six mois plus tard, une nouvelle pleurésie mais du côté droit résista au traitement habituel et aux thoracocentèses. En désespoir de cause une décortication fut décidée. L'intervention permit de visualiser un épaississement important de la plèvre viscérale sans calcifications, sans formation maligne.

L'examen histologique du poumon montra des alvéoles aux parois épaisses, renfermant de nombreux corps asbestosiques et des macrophages. La recherche de ces éléments ferrugineux au niveau de la plèvre est restée négative.

	Nbre de cas	Age moyen	Exposition	Début	Bilatéralité	Calcif. Rx	Liquide hémati.	Corps Ex d'expect
EISENSTADT Texas 1964-1965	2	57 ans	15,5 ans Isolants	douleurs toux	2	1	2	1
COLLINS Durban 1968	15	38 ans (noirs)	3,1 ans ----- 0 à 5 ans transfor- mation	douleurs = 1 Toux = 1	5	3		7
SMYTH Seattle 1971	1	68 ans	6 ans	Toux	0	1	1	
GAENSLER Boston 1971	12	50 ans	17,2 ans Isolants:5 Tuyaux :6	douleurs 5-dysp née:10	9	0	6	
SLUIS-CREMER Johannesbourg 1972	9	41 ans	12,9 ans extraction	douleurs 1-dysp née:2	1	3	2	
CHAHINIAN PARIS 1973	6	49 ans	9,8 ans Transfor- mation	aigu 2	1	2	5	4

T A B L E A U I

En 1965 EISENSTADT (50) rapporte une nouvelle série, mais 2 de ces cas seront revus 10 et 12 ans plus tard pour un mésothéliome.

L'un d'eux avait entraîné au début un pneumothorax spontané.

En 1968 15 cas sont rassemblés par COLLINS (36) dans une étude consacrée aux manifestations pleurales de l'amiante. Ils concernaient des noirs et le délai d'apparition après le début de l'exposition est particulièrement bref : 3 ans en moyenne.

En 1970 SMYTH (158) rapporte 1 cas.

En 1971 GAENSLER et KAPLAN (58) rassemblent 12 cas d'épisodes semblables dont l'un se compliquera de mésothéliome 11 ans après le premier épanchement.

En 1972 SLUIS-CREMER et WEBSTER (156) observent neuf pleurésies chez des travailleurs de l'amiante. La majorité sont de race blanche, mais ici il s'agit de mineurs.

Des variétés diverses semblent ici en cause : crocidolite - chrysotile - amosite. L'asbestose a été reconnue 3 fois soit par les radiographies, soit sur les coupes histologiques. Sur certains d'entre eux, des nodules ferrugineux et des fibres ont été isolées. Deux d'entre eux ont été à discuter l'un un mésothéliome, l'autre une tuberculose.

En 1973 CHAHINIAN et coll. (31) apportent les 6 premières observations françaises.

En écartant les cas qui se sont révélés être plus tard des tumeurs malignes, le nombre de ces pleurésies, à priori bénignes, s'élève à 42.

DESCRIPTION CLINIQUE

Il existe deux aspects de ces phénomènes :

- le premier : de type aigu avec dyspnée brutale - douleur thoracique, toux et parfois wheezing.

- le second : est une forme latente, insidieuse avec une dyspnée progressive, une atteinte de l'état général, avec affaiblissement, anorexie, impression de pesanteur thoracique.

Rarement, ces manifestations pleurales demeuraient silencieuses, mais il est permis de supposer que d'autres, larvées et spontanément résolutives sont restées ignorées. Aussi le premier examen était-il ordinairement motivé par un symptôme. Les épanchements minimes sans aucun signe d'appel ont été découverts lors d'examens systématiques, dans une population particulièrement exposée. Sur 19 cas recensés par CHAHINIAN (31), le début insidieux (14 cas) est plus fréquent que le début aigu. L'examen révèle les signes cliniques d'épanchement : diminution du murmure vésiculaire - matité - diminution ou abolition des vibrations vocales. Il n'y a pas de souffle pleurétique, mais parfois des râles crépitants aux bases. L'hippocratisme digital très souvent noté par les anglo-saxons (36-58) n'a pas été retrouvé dans la série de cet auteur. L'importance de l'épanchement est variable, allant du comblement de l'angle costo diaphragmatique à l'envahissement quasi complet de la grande cavité, quoique ce dernier fait soit rare. Dans la majorité des cas il est minime à modéré et se caractérise par ses récidives, la tendance à basculer et son évolution particulière. La rechute se fait soit du même côté, soit du côté opposé, sur un laps de temps allant de quelques mois à 6 mois. Parfois dans des cas extrêmes, celle-ci est immédiate. L'évolution se fait en général en quelques semaines à quelques mois vers la résorption, sous l'action du repos et d'un traitement antituberculeux d'épreuve. Le succès de cette thérapeutique conduit aussi à attribuer au bacille de Koch, la responsabilité de l'épanchement. Rarement il a été observé des

pleurésies bilatérales d'emblée. Si un côté a été touché, il y a de grandes chances que l'autre le soit à son tour lors d'une récurrence. Dans certains cas, alors qu'il n'y a aucune rechute, aucune complication, il persiste des séquelles sous forme de douleurs thoraciques ou de dyspnée. La radiographie objective l'épanchement et découvre sous incidences spéciales et faible pénétration un épaississement de la plèvre, fréquent dans la série de CHAHINIAN (2 cas sur 3), localisé aux bases, au diaphragme, sous forme d'une ligne ondulante, en double contour. Les plaques calcifiées sont plus faciles à déceler révélant le rôle initial de l'asbeste, si elles répondent à certains caractères spécifiques. Les auteurs français ont retrouvé 33 % de ces placards calcifiés, COLLINS 20 % mais GAENSLER aucun. Les différents aspects radiologiques retrouvés dans l'asbestose sont rarement observés dans ces cas ci, et ne sont présents qu'aux premiers stades radiologiques. Le liquide revêt plusieurs aspects, hémorragiques ou séro hémorragiques, séro fibrineux de type exsudatif, avec des protéines supérieures à 30 g et une formule de type lymphocytaire mixte, avec dans les cas hémorragiques un nombre élevé d'hématies variant de 8 000 à 50 000/mm³. Les recherches de cellules tumorales et d'un taux élevé d'acide hyaluronique restent négatives.

La thoracotomie est pratiquée dans un triple but :

pour éliminer une cause maligne : mésothéliome en particulier, pour objectiver les lésions, pratiquer des biopsies pour examen histopathologique et minéralogique, pour cliver les feuillets pleuraux épaissis et opérer une décortication dans un but thérapeutique. Cette manoeuvre est réservée aux collections qui ne tarissent pas, ou qui ont tendance à récidiver trop souvent. Elle préviendrait le passage à la malignité (EISENSTADT 50).

La recherche des corps ferrugineux au niveau de la plèvre a été positive, 2 fois sur 6 dans la série de CHAHINIAN et l'amosite a été mis en évidence dans 1 cas grâce aux moyens physiques actuels. Dans la série de GAENSLER KAPLAN 6 fois sur 12 ces corps furent reconnus avec dans 3 cas des fibres nues de minerai. Ils ont été découverts dans le parenchyme pulmonaire sur tous les prélèvements de GAENSLER, une seule fois pour CHAHINIAN pour un seul examen entrepris.

Dans l'expectoration 3 fois sur 6 les résultats furent probants pour CHAHINIAN, 8 fois sur 15 pour COLLINS.

Ces chiffres ne peuvent être comparés d'un auteur à l'autre car les examens ont été faits sur du matériel différent, dans des conditions particulières, avec des méthodes d'analyse aux gammes de sensibilité variables.

L'histologie de la plèvre est banale, avec une réaction régénératrice du mésothélium, une augmentation de la circulation collatérale, des petites hémorragies localisées. L'aspect est parfois celui d'une pachypleurite avec exsudats inflammatoires, granulome diffus, fibrose pleurale et plaques exsudatives.

DUREE D'EXPOSITION - TEMPS D'APPARITION - AGE D'APPARITION

L'exposition à l'asbeste s'étend sur une période extrêmement variable. Une année pour le temps le plus court, à 38 ans pour le plus long, avec un délai d'apparition allant de 0 à 31 ans.

L'intervalle entre la date de la dernière exposition et le début de la première pleurésie est de :

- 3 ans pour GAENSLER
- 13 ans pour CHAHINIAN
- 3 ans pour SLUIS CREMER WEBSTER

I

L'intervalle entre le début de l'exposition et le début de la première pleurésie est de :

- 20 ans pour GAENSLER
- 23 ans pour CHAHINIAN II
- 3 ans pour COLLINS
- 14 ans pour SLUIS CREMER WEBSTER

La durée d'exposition moyenne est de :

- 18 ans pour GAENSLER
- 10 ans pour CHAHINIAN III
- 3 ans pour SLUIS CREMER WEBSTER

L'âge moyen d'apparition est de :

- 50 ans pour CHAHINIAN et GAENSLER
- 38 ans pour COLLINS
- 41 ans pour SLUIS CREMER WEBSTER

Si les durées et temps d'apparition sont bien connus, par contre les paramètres qualitatifs et quantitatifs de la pollution en un lieu donné n'ont pu être évalués. Les sujets sont inégalement empoussiérés suivant l'emplacement dans l'usine, les types de protection, les horaires etc... Certains ignorent qu'ils manipulent de l'amiante, d'autres ont été soumis à l'inhalation de fibres minérales pendant une brève période professionnelle qu'ils oublient de mentionner. Les statistiques de COLLINS sont fondées sur la recherche systématique de telles pleurésies chez des ouvriers exposés. Ceci a eu pour conséquence la découverte d'épanchements minimes, asymptomatiques, qui seraient restés vraisemblablement méconnus. De là on peut envisager deux hypothèses pour ces pleurésies de faible volume, soit qu'elles récidivent jusqu'à s'extérioriser cliniquement des années plus tard, soit qu'elles disparaissent complètement et définitivement.

Un facteur ethnique doit-il être discuté comme dans la tuberculose par exemple, chez des ouvriers du Cap ? L'absence de taux comparables entre travailleurs noirs, blancs et ouvriers atteints dans les deux groupes ne permet pas de tirer de conclusions. Un paramètre rend ces études très difficiles : la surveillance d'une population mouvante, parfois soumise à un empoussiérage antérieur, méconnu ou extra professionnel. Ces raisons expliquent les différences entre les statistiques de COLLINS et les autres.

Les intervalles début exposition, début première pleurésie, sont sensiblement les mêmes chez GAENSLER et CHAHINIAN. En comparant I - II - III, on se rend compte que dans la série de CHAHINIAN les ouvriers sont exposés moins longtemps que dans la série de GAENSLER, mais par contre le délai d'apparition est plus long. Ceci est-il dû à la quantité de fibres d'amiante, au type de l'amiante, ou encore à une combinaison des deux ? Des études n'ont pas été menées dans ce sens.

Il ne semble pas y avoir de rapport direct entre l'intervalle : fin d'exposition-début des épanchements et la durée de l'exposition, mais peut-être est-ce sous la dépendance là encore de la qualité et de la quantité d'amiante retenu par les poumons ? Certains de ces ouvriers ont été exposés 1 an pour présenter 28 ans plus tard un épanchement, alors qu'une pleurésie est découverte au bout de 4 ans seulement d'exposition chez un autre. Il ne semble exister aucun rapport entre l'âge et le délai d'apparition de la maladie ; cependant les personnes les plus âgées présentent les écarts les plus importants. Ces malades auraient probablement présenté des épanchements passés inaperçus plusieurs années auparavant. Tous ceux qui ont été vus pour ces pleurésies ont été en contact avec l'amiante au cours de leur vie professionnelle : isolation - fabrication de garniture de freins - concassage du minerai - cimenterie d'amiante ...

Il n'y a aucun cas d'exposition extra professionnelle ou de voisinage. Alors un certain taux d'asbeste est-il nécessaire pour provoquer ces phénomènes ?

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES PLEURESIES DE L'AMIANTE

L'origine asbestosique ne sera retenue qu'après avoir éliminé toutes les autres causes de pleurésie.

1°) la tuberculose peut être écartée par l'interrogatoire : les cuti et intra dermo réactions, les cultures, les radiographies, les tomographies, les biopsies. L'origine tuberculeuse des épanchements entrainait avant l'ère des tuberculostatiques pour une bonne proportion dans l'étiologie des pleurésies. Souvent un épanchement dont la preuve n'avait pas été faite était considéré comme tuberculeux et traité comme tel. Aujourd'hui la biopsie pleurale aide à ce diagnostic. Il est à noter que si l'association tuberculose-silicose est fréquente, celle de la tuberculose à l'asbestose est un phénomène rare (154-158).

2°) la deuxième grande cause est constituée par le groupe des tumeurs malignes primitives ou secondaires et des hémopathies malignes. Cette étiologie est discutée lorsque l'aiguille ramène un liquide hémorragique et seule une thoracotomie pour biopsie large de la plèvre lèvera le doute, car l'asbeste elle-même favorise le cancer bronchopulmonaire et le mésothéliome est ici toujours redouté.

3°) Les autres étiologies : cardiaques et thrombo emboliques seront ensuite passées en revue, puis les causes plus rares : transsudats des cirrhoses, et les affections sous diaphragmatiques (pancréatites - syndrome de Meiggs....)

Une polyarthrite chronique évolutive à sérologie positive survenant

chez un sujet exposé, victime d'une telle pleurésie conduirait à s'interroger sur les rôles respectifs du processus rhumatoïde (glycopleurie abaissée) et de l'asbeste (présence de fibres dans le prélèvement biopsique). Un de nos malades posa un tel problème (Observation n° 10).

PLEURESIE BENIGNE - ASBESTOSE

La coexistence d'une asbestose, rarement visible sur les clichés radiographiques mais essentiellement d'expression microscopique, avec une pleurésie a été vérifiée dans toutes les observations de GAENSLER et de nombreuses autres fois dans celles de CHAHINIAN et SLUIS - CREMER. Les corps ferrugineux ont été toujours retrouvés ; et une pneumonie interstitielle, premier stade inapparent d'une atteinte pulmonaire a été décrite. Tous les corps ferrugineux n'étant pas asbestosiques, l'interrogatoire prend toute sa valeur d'orientation, que sont susceptibles de confirmer les études minéralogiques et électroniques. Une brève exposition n'exclut pas que des pleurésies apparaissent parfois très tardivement et témoignent cependant du rôle de l'asbeste.

PLEURESIE - MESOTHELIOME

2 cas d'EISENSTADT, 1 cas de GAENSLER, concernaient des pleurésies bénignes ayant précédé des mésothéliomes révélés une dizaine d'années plus tard. Un rapport existe-t-il entre les pleurésies bénignes et malignes ? Certains porteurs mésothéliomes ont présenté plusieurs années auparavant des épisodes douloureux ou dyspnéiques, témoins possibles d'un épanchement non décelé cliniquement et radiologiquement. Pour CHAHINIAN ces manifestations seraient totalement indépendantes les unes des autres. Un recul de quelques années sur les cas actuellement suivis viendra confirmer ou infirmer cette hypothèse. Sinon la pleurésie dite bénigne serait alors le premier symptôme d'un lent processus carcinogéné-

tique et le témoin du développement à minima d'un début de processus malin qui échapperait par sa taille aux premières investigations. Le rôle préventif d'une décortication pour écarter le risque ultérieur d'un mésothéliome a été discuté (31-50). Elle apporte un certain confort en évitant les récides. Les diverses hypothèses proposées pour expliquer les plaques pleurales s'appliqueraient ici : progression des fibres dans les bronches - bronchioles - tissu interstitiel de la plèvre. Dans quelques cas l'irritation entraîne une réaction pleurale minime avec hémorragie qui de microscopique deviendrait plus importante. Le rôle hémolytique dévolu à la fibre favoriserait en outre ces extravasations sanguines (73).

PLAQUES PLEURALES - PLEURESIES BENIGNES

Les épaissements et les plaques hyalines apparaissent plus fréquentes que les placards calcifiés. Ces plaques sont elles la cause ou la conséquence de ces épanchements, ou seulement concomitantes ?

Certains auteurs avaient déjà noté dans de rares cas la coexistence de plaques pleurales et d'un épanchement (115-154). CHAHINIAN a trouvé 3 fois sur 6 cette association alors que GAENSLER n'en fait mention dans aucun de ses 12 cas de pleurésie (TABLEAU I).

4 OBSERVATIONS DE PLEURESIES BENIGNES

CHEZ DES TRAVAILLEURS DE L'AMIANTE

OBSERVATION N° 10 : Madame LEC ... Solange ~ 47 ans

OBSERVATION N° 11 : Monsieur LIM ... Pierre ~ 42 ans

OBSERVATION N° 12 : Monsieur DELA .. Jean-Claude ~ 46 ans

OBSERVATION N° 13 : Monsieur BAZ ... Daniel ~ 67 ans

	: Age	: Exposition début-fin	: Début	: abond.	: Unilaté- ralité	: Calcif. Rx	: liquide
... Solange	:47 ans	: 22ans-0 tissage	:Insidieux	:minime	: +	: 0	: <u>Hémorragique</u> :Eosino : 44% :FS : 15% éosi
... Pierre	:42 ans	: 27ans-0 tissage	:Insidieux (+B.C.)	:minime	: +	: 0	: <u>Séro-hémor.</u> :Eosino : 5 % :FS: 6% éosino
AC ... J.C.	:46 ans	: 8 ans - 0 garniture	:sub-aigu (R.Prowa- seki)	: ++ :récidi- vant	: +	: 0	: <u>Séro-fibrineu</u> :Eosino:78% :FS: 7% éosino
... Daniel	:67 ans	: 45ans- 35ans filage	:sub-aigu	:minime :enkysté	: +	: bilat.	: <u>Purulent</u> :FS:11 600 GB :78% de PN

T A B L E A U II

	Histologie	Corps ferrugineux	Ex. Minéralogique
	Poumon - Plèvre	Poumon - plèvre	Poumon - plèvre
LEC ... Solange	Fibrose nécrose fibrino- ïde	+ 0	amphibole chryso- chrysotile tile
LIM ... Pierre	Fibrose sclérose hyaline dépôts fibrino- ïdes	+ 0	amphibole amphibole chrysotile chryso- tile
DELA ... J. Claude	Fibrose Plaques ggaire. fibro- nodules blastiques F ^o hya- lins	0	amphibole chryso- tile
BAZ ... Daniel	Fibrose Poche purulente Plaques calci- fiées	+ 0	amphibole amphibole chrysotile chryso- tile

TABLEAU III

OBSERVATION

Madame LEC ... Solange - 47 ans

Hospitalisée le 13 mars 1973.

Elle travaille depuis 22 ans dans l'amiante (usine Ferodo).

Depuis décembre 1972, pleurésie trainante de la base droite dont le début scissural était visible sur le film du 4 janvier 1973.

En fait, depuis trois mois, douleurs thoraciques droites.

La ponction révèle un liquide séro-hématique, riche en éosinophiles : 44 % Innombrables hématies, 28 PN, 20 lymphocytes, cellules épithéliales : 8.

Protéines : 44 gr, Rivalta +++, glucose : 0,81 g/ 1 000. Amylase : 48 U.

Le 15 mars 1973 : éosinophilie sanguine à 15 %.

Le 20 mars 1973, myélogramme : 3 myélocytes éosinophiles + 7 PN éosinophiles.

Le tubage et le liquide pleural ne permettent pas de retrouver de corps asbestosiques.

En fait :

1°) des douleurs articulaires étaient apparues depuis mars 1972, d'abord à l'épaule gauche puis à l'épaule droite ; puis des algies fluxionnaires des membres, en particulier, aux poignets, avec fièvre.

En novembre 1972, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde avait justifié malgré des réactions sérologiques négatives, un traitement par les sels d'or.

Le test des rosettes, la recherche de cellules de Hargraves, les anticorps anti-ADN et les anticorps-antinucléaires en immuno-fluorescence avaient donné un résultat négatif.

Cependant, en novembre et décembre 1972, la malade avait reçu 15 injections IM d'Allochrysine.

2°) l'étude du dossier radiologique pulmonaire, sur les documents de médecine du travail révélait déjà : en 60, une scissurite droite et des opacités fibreuses des bases.

D'autre part, l'exploration fonctionnelle pratiquée lors de son hospitalisation en 1973, révélait des altérations importantes.

- déficit restrictif : CV 2320 (N. 3 000)
- absence de déficit obstructif : VEMS : 1 700 (N. 2 295)
VR/CT : 26 % (N. 34 %)
- et surtout une chute de la DLCO : 6,03 (N. 18,4)
- par ailleurs : SAO 2 : 97 - PCO2 : 35 - pH : 7,40
CO2 totale : 49 volumes.

L'E.C.G. est normal.

Une biopsie pulmonaire par thoracotomie a été pratiquée en Mars 1973 et a révélé, outre une fibrose pulmonaire asbestosique, la présence de corps asbestosiques dans le tissu pulmonaire

L'examen histologique de la plèvre a révélé une fibrose modérée avec des foyers étendus de nécrose fibrinoïde.

La coexistence de ces deux aspects permettait donc d'évoquer une fibrose pulmonaire asbestosique et d'autre part, la possibilité de processus pleural rhumatoïde.

Au total, pleurésie séro-hématique riche en éosinophiles chez une femme de 47 ans, travailleuse de l'amiante depuis 22 ans, découverte après un épisode de polyarthrite rhumatoïde traitée par les sels d'or.

La biopsie pulmonaire révèle une fibrose riche en corps asbestosiques et, dans la plèvre, des foyers de nécrose fibrinoïde.

COMPTE RENDU OPERATOIRE (Mr LALAUE 22.03.73)

Thoracotomie latérale 5ème espace.

Il existe un peu de liquide, mais surtout une plèvre épaisse dans son ensemble de 3 mm sans tumeur. Biopsie multiple pour la microscopie traditionnelle et électronique.

Sommet pulmonaire suspect. Lésion tuberculeuse séquellaire ou de fibrose. Biopsie pulmonaire à ce niveau.

Il n'existe aucune lésion palpable au niveau du médiastin, du pédicule pulmonaire droit et du lobe pulmonaire.

Fermeture sur deux drains.

COMPTE RENDU D'EXAMEN HISTOLOGIQUE (Mr MANDARD 29.03.73)

Poumon

Le fragment prélevé mesure 1,2 cm de grand axe.

Histologiquement, on note un épaississement des cloisons inter-alvéolaires avec fibrose et augmentation irrégulière des fibres élastiques. Dans les lumières se trouvent quelques sidérophages, ainsi que des corps asbestosiques qui sont également présents dans les cloisons interalvéolaires.

Plèvre

La plèvre est épaissie avec fibrose et élastose modérées. Le revêtement pleural est le plus souvent remplacé par des amas linéaires de cellules histiocytaïres d'aspect épithélioïde, à disposition palissadique. Quelques cellules sont multinuclées. En surface ou parfois plus en profondeur on trouve des foyers étendus de nécrose fibrinoïde. On note également une congestion de la plèvre avec suffusions hémorragiques et dépôts de pigments ferriques, mais il n'a pas été trouvé de corps asbestosiques.

Il n'y a pas de signes histologiques de malignité ni de tuberculose.

Conclusion : Poumon - biopsie - fibrose avec présence de corps asbestosiques.

Plèvre - biopsie - aspect évoquant un processus rhumatismal.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIÈCES AU C.E.R.C.H.A.R. (Mr LE BOUFFANT
29.10.3)

TECHNIQUE

Les prélèvements ont été séchés à l'étuve puis incinérés à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur chacune des cendres brutes.

Les cendres ont été lavées à l'acide chlorhydrique normal, recueillies sur membrane de carbone et examinées en microscopie et diffraction électroniques.

Un nouveau diagramme de diffraction des rayons X a été exécuté sur chacune des cendres lavées à l'acide.

RESULTATS

Les taux de cendres sont les suivants :

- biopsie pulmonaire : 3,87 %
- biopsie pleurale : 2,22 %

a) Biopsie pulmonaire

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes présente essentiellement les raies du sulfate de calcium γ CaSO4, corps synthétisé au cours de l'incinération, et quelques raies, très faibles, du talc et du quartz.

Après concentration par lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X indique la présence de talc, de quartz, de chlorite, de feldspaths, de mica et d'amosite.

Au microscope électronique, on observe un nombre élevé de fibres accompagnées d'une proportion relativement faible de plaquettes argileuses. Ces fibres sont de deux types différents. Les unes, donnant un diagramme de diffraction d'amphibole presque toujours mal défini, sont massives, tantôt absorbantes, tantôt striées. Elles sont en général droites, quelquefois courbes. Leur taille est élevée : elles peuvent atteindre 20 à 30 microns de long, mesurent le plus fréquemment une dizaine de microns, ne sont jamais inférieures à 3 ou 4 microns. Leur longueur est toujours grande par rapport à leur largeur.

Les autres, qui donnent un diagramme de diffraction électronique de chrysotile, sont individuellement extrêmement fines. Elles sont souvent groupées en gros faisceaux compacts d'une dizaine de microns de long, mais atteignant parfois la trentaine de microns de longueur et 2 microns de largeur, ou groupées en écheveaux de 20 à 50 microns de longueur qui peuvent avoir, à certains endroits, 3 microns de largeur. On les rencontre également sous forme d'enchevêtrements de fibres courtes ; on ne voit jamais de fibres longues isolées.

b) Biopsie pleurale

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes met en évidence du talc, ainsi que des corps synthétisés au cours de l'incinération (sulfate de calcium γ CaSO_4 , un peu de sulfate de sodium).

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X indique la présence de talc, de chlorite et d'un peu de quartz.

En microscopie électronique, on observe essentiellement des plaquettes argileuses bien définies, très nombreuses. On y rencontre quelques rares fibres de chrysotile. Elles se présentent le plus souvent sous forme de fibres isolées de 10 à 15 microns ou de 2 à 4 microns de long, quelquefois sous forme de faisceaux courts (environ 5 microns) ou d'enchevêtrements lâches de fibres de 2 à 4 microns. Les fibres du type amphibole sont presque inexistantes.

La différence entre les deux prélèvements quant au nombre de fibres rencontrées, à leur dimension et à leur nature est d'autant plus significative que la quantité de matière utilisée pour le lavage acide correspond, dans le cas de la plèvre, à un volume deux fois plus grand que dans le cas du parenchyme.

En conclusion : Le prélèvement pulmonaire contient une quantité très importante de fibres d'amiante de granulométrie élevée appartenant aux deux types, chrysotile et amphibole ; le prélèvement pleural contient très peu d'amiante, essentiellement sous forme de chrysotile, beaucoup plus court et plus dissocié en fibres élémentaires que dans le poumon. Ce phénomène de raréfaction des amphiboles dans la plèvre par rapport au poumon a déjà été observé à plusieurs reprises.

O B S E R V A T I O N N ° 11

OBSERVATION

Monsieur LIM ... Pierre - 42 ans

Travailleur de l'amiante depuis 27 ans - retiré des ateliers en 1968 pour dyspnée progressive.

Amaigrissement de 7 kgs en un an.

Hospitalisé le 1er décembre 1973 pour douleurs thoraciques droites depuis 3 mois avec opacité pleurale de la base droite.

Ponction exploratrice le 3 décembre 1973 : liquide séro-hématique contenant lymphocytes, quelques polynucléaires neutrophiles et macrophages. Pas de corps asbestosiques, protéines 42 gr, glucose 0,75 g, rivalta +.

Culture pour BK : négative sur liquide et tubage.

Exploration fonctionnelle le 7 décembre 1973 :

- Déficit restrictif : CV 2 680 - (3 800)
- Chute proportionnelle de la DLCO : 14,6 - (18,6)
- pas de déficit obstructif.

Bronchoscopie : 0 - NFS 5 700 000 h. - 5 000 GB - 6 % éosino

Le 13 décembre 1973 : thoracotomie (Mr LALAUE) : pachypleurite chronique, épaississement de 2 mm de la plèvre viscérale du lobe - inférieur droit.

Examen histologique : poumons - fibrose des cloisons - macrophages - corps asbestosiques.

Examen minéralogique : teneur assez élevée d'amphibole et de chrysotile, mais insuffisante pour apparaître en diffraction des Rx.

Conclusion : Pleurésie séro-hématique lymphocytaire chez un travailleur de l'amiante pendant 27 ans, présentant à la thoracotomie, une pachypleurite chronique avec corps asbestosiques intra-pulmonaires mais non retrouvés dans le tissu pleural.

COMPTE RENDU OPERATOIRE (Mr LALAUE 13.12.73)

Thoracotomie 6ème espace droit.

Biopsie pleuro-pulmonaire plus petite décortication de façon à permettre la réexpansion du poumon.

Il n'existe pas de tumeur pleurale mais simplement un épaississement de 2 mm de la plèvre viscérale au niveau du lobe inférieur droit.

Fermeture sur 2 drains.

Fragment adressé au microscope électronique.

TECHNIQUE

Le prélèvement a été déparaffiné au toluène, séché à l'étuve puis incinéré à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Une partie des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électroniques.

Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 2,57 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes met essentiellement en évidence du sulfate de calcium CaSO_4 , corps synthétisé au cours de l'incinération, avec peut-être un peu de phosphate double de calcium et de sodium.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X permet d'identifier du talc, du quartz, de la chlorite et de faibles traces d'apatite.

En microscopie électronique, la préparation est très claire. Elle comporte des plaquettes argileuses bien individualisées, tantôt de faible granulométrie et transparentes tantôt assez grandes. On y voit des fibres bien droites, plus ou moins trapues, à raison de plusieurs par carreau de grille (500 μ 2) qui donnent un diagramme de diffraction d'amphibole. Leur taille la plus fréquente est de l'ordre de 3 à 6 microns. Elles sont rarement plus petites, mais sont assez souvent plus grandes, d'une quinzaine voire d'une trentaine de microns. Plus rarement, on rencontre un autre type de fibres très fines, groupées le plus souvent en faisceaux de 3 à 6 microns de long, quelquefois en enchevêtrements d'éléments courts ou en écheveaux d'une vingtaine de microns. Elles donnent un diagramme de diffraction de chrysotile.

En conclusion : Ce prélèvement contient de l'amiante à la fois sous forme d'amphibole et sous forme de chrysotile. La teneur en est assez élevée, bien qu'elle soit insuffisante pour que les raies de ces minéraux, trop dilués dans les silicates d'accompagnement (talc, chlorite), apparaissent en diffraction des rayons X.

O B S E R V A T I O N N ° 12

OBSERVATION

Monsieur DELA ... Jean-Claude - 46 ans

Travailleur de l'amiante depuis 8 ans.

- . En février 1974 :
Douleurs thoraciques droites + dyspnée

- . Le 29 mars 1974 :

Epanchement pleural droit sur la radiographie. Le séro-diagnostic à rickettsia Prowazecki positif à 1/60é. fait entreprendre un traitement par la TETRACYCLINE pendant 15 jours.

- . Le 8 mai 1974 :

Hospitalisé car l'épanchement persiste. Le séro-diagnostic à rickettsia prowazecki est positif à 1/320é.

Liquide pleural le 8 mai 1974 : rares hématies, 78 % d'éosinophiles, lymphocytes 22 %. Protides 41 gr/Litre - rivalta + - glucose Ogr45.

Numération formule sanguine : 5 400 000 h. 4 700 GB, éosinophiles 7 %.

Les cultures pour recherche de BK sur liquide pleural et tubage demeureront stériles.

La bronchoscopie est négative.

- . Le 7 juillet 1974 :

Exploration fonctionnelle respiratoire révélant une diffusion normale sans anomalies spirométriques et des gaz du sang normaux.

- . Le 11 mai 1974 :

Biopsie pleurale : deux fragments de 0,1 et 0,2 cm : prolifération de cellules fusiformes dont l'aspect n'exclut pas un mésothéliome.

Une thoracotomie exploratrice est donc pratiquée le 25 juin 1974 (Mr EVRARD) par la cinquième côte droite :

1 l 250 de liquide. Quelques plaques pleurales avec épaississement de la plèvre.

Pleurectomie pariétale enlevant toute la plèvre pariétale à l'exception de la plèvre médiastine et diaphragmatique.

Biopsie pulmonaire et pleurale :

- . Plèvre : Epaississement et aspect fibroblastique en certaines zones : véritables blocs hyalins. Pas de corps asbestosiques.
- . Poumons : La coupe intéresse un ganglion lymphatique siège d'une hyperplasie lympho-réticulaire. Nodules fibro-hyalins d'anthracose.

L'examen minéralogique au C.E.R.C.H.A.R. révèle :

Rares fibres d'amphibole et de chrysotile.

Au total, pleurésie riche en éosinophiles, avec quelques plaques pleurales chez un homme de 46 ans, exposé professionnellement à l'amiante depuis 8 ans. Le séro diagnostique à rickettsia Prowa-secki était positif.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 3.10.74)

TECHNIQUE

Le prélèvement a été séché à l'étuve puis incinéré à 150° C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur les cendres brutes.

Une partie des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction des rayons X.

Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Le taux de cendres est de 0,51 %.

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes met en évidence du sulfate de calcium -CaSO₄, corps synthétisé au cours de l'incinération, et du talc.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X permet d'identifier du talc, un peu de quartz et des traces de kaolinite.

En microscopie électronique, la préparation comporte de très nombreuses plaquettes argileuses de granulométrie variable dont certaines ont une texture fibreuse. On y rencontre quelques fibres d'amiante de deux types différents : les unes, bien droites, assez trapues, mesurant de 4 à 10 microns, donnent un diagramme de diffraction d'amphibole. Les autres, extrêmement fines, souples, donnent un diagramme

.../...

O B S E R V A T I O N N ° 1 3

OBSERVATION

Monsieur BAZ ... Daniel - 67 ans

MARS 1974 : épisode fébrile traînant avec douleurs thoraciques droites chez un bronchitique ancien ayant présenté quelques hémoptysies ces dernières années.

Radiographie : épanchement pleural enkysté postérieur droit dont plusieurs ponctions exploratrices ont été négatives.

Déficit fonctionnel respiratoire restrictif avec chute modérée de la DLCO : 10 (14,9) - CV : 2 380 (3 250), une très discrète diminution de la compliance spécifique.

A travaillé 10 ans, de 1928 à 1939 aux usines Ferodo, 5 ans aux ateliers mécaniques, 5 ans dans les ateliers de filage.

Le 10 mars 1974 : thoracotomie (Mr EVRARD) révélatrice d'une pleurésie purulente enkystée par de nombreuses adhérences pleurales.

Placards blanchâtres calcifiés du diaphragme et de la paroi thoracique antérieure.

Fermeture sur drainage.

Histologie : fibrose pulmonaire - pachypleurite - amphibole et chrysotile plus abondants dans le poumon que dans la plèvre.

Au total, pleurésie purulente enkystée avec placards blanchâtres calcifiés du diaphragme chez un travailleur de l'amiante pendant 10 ans, survenue 35 ans après la cessation de l'exposition au risque.

COMPTE RENDU D'EXAMEN DES PIECES AU C.E.R.C.H.A.R. (S. BRUYERE 25.09.74)

TECHNIQUE

Chacun des prélèvements a été séché à l'étuve puis incinéré à 150°C dans un four à plasma d'oxygène.

Un diagramme de diffraction des rayons X a été effectué sur chacune des cendres brutes.

Une partie de chacune des cendres a été lavée à l'acide chlorhydrique normal, recueillie sur membrane de carbone et examinée en microscopie et diffraction électroniques.

Les cendres lavées à l'acide ont donné lieu à un nouveau diagramme de diffraction des rayons X.

RESULTATS

Les taux de cendres sont les suivants :

- poumon : 0,63 %
- plaque pleurale : 1,19 %

a) Poumon

Le diagramme de diffraction de rayons X effectué sur les cendres brutes présente un fond continu important dans lequel on ne distingue aucune raie.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X met en évidence du talc, de la chlorite, de la kaolinite, du mica, de l'amosite (ou du crocidolite), un peu de quartz et de feldspath.

En microscopie électronique, la préparation comporte, à côté de plaquettes argileuses bien définies, de très nombreuses fibres d'amiante de deux types différents : les unes bien droites, tantôt assez trapues, tantôt fines, sont réparties de façon régulière sur la membrane de filtration ; leur granulométrie est très variable : certaines sont grandes (plus de 30 microns), d'autres de l'ordre du micron. Elles donnent un diagramme de diffraction d'amphibole. Les autres, souples, très fines, sont groupées en écheveaux, en feutrages, en enchevêtrements de faisceaux. Elles sont très irrégulièrement réparties sur la membrane de filtration, quasi inexistantes sur une grille de microscope, couvrant presque entièrement certains carreaux sur une autre grille. Elles donnent un diagramme de diffraction de chrysotile.

b) Plaque pleurale

Le diagramme de diffraction des rayons X effectué sur les cendres brutes indique la présence de sulfate de calcium CaSO_4 , de whitlockite et de chlorure de sodium.

Après lavage des cendres à l'acide, le diagramme de diffraction des rayons X met en évidence de la fluorapatite, un peu de quartz et de kaolinite.

En microscopie électronique, la préparation, très peu chargée, comporte quelques plaquettes argileuses, en général assez grandes et quelques fibres d'amiante de deux types différents : les unes sont bien droites, assez trapues, mesurent le plus souvent moins de 5 microns (certaines atteignent une dizaine de microns) et donnent un diagramme de diffraction électronique d'amphibole ; les autres, très fines et souples, sont groupées en écheveaux d'une dizaine de microns ou, plus fréquemment, en faisceaux de 2 à 5 microns, et donnent un diagramme de diffraction de chrysotile.

En conclusion : Ces prélèvements contiennent de l'amiante sous les deux formes, amphibole et chrysotile, en quantité importante dans le poumon, en quantité beaucoup moindre et à une granulométrie plus faible dans la plaque pleurale. Il est difficile de se faire une idée des teneurs relatives des deux types d'amiante en raison de la répartition très irrégulière du chrysotile sur la membrane de filtration.

COMMENTAIRES

Ces quatre observations conduisent aux remarques suivantes :

(tableaux II et III).

- l'âge moyen avancé (50 ans)
- la durée d'exposition moyenne longue (17 ans), mais dans un cas réduite à 8 ans.
- le délai d'apparition après l'exposition au risque était nul dans trois cas, mais très lent, (35 ans) dans le quatrième.
- le mode de début deux fois insidieux, étalé sur plusieurs mois, deux fois subaigu, à dominante douloureuse.
- unilatéral dans les quatre cas, l'épanchement siégeait à droite :
 - . trois fois minime (dont un cas enkysté)
 - . une fois abondant et récidivant.
- un cas seulement s'accompagnait de calcifications bilatérales, et ceci correspondait à une durée d'exposition la plus longue (45 ans) et au délai d'apparition le plus tardif (35 ans) après l'abandon de l'emploi exposé.
- le liquide se révèle : hémorragique, séro-hématique, séro-fibrineux et purulent.
Trois fois sur quatre il contenait des éosinophiles (deux fois à un taux très élevé) et s'accompagnait d'une éosinophilie sanguine. L'éosinophilie pleurale la plus forte (78 %) apparut chez le patient le moins longtemps exposé, mais dont l'épanchement se révéla le plus récidivant.
- le rôle adjuvant d'une étiologie intercurrente apparaissait dans les quatre cas : PCE, bronchite chronique, sérologie rickettsienne +, suppuration pleurale, mais aucun des processus pleuraux ordinaires, tuberculeux, néoplasique

ou cardio-vasculaires ne pouvait être retenu. L'épanchement enkysté et purulent siégeait dans une poche calcifiée chez le patient le plus longtemps et le plus anciennement exposé.

- L'histologie pleurale révélait dans un cas des images de nécrose fibrinoïde, et cette constatation, non surprenante au cours d'une P.C.E., est à rapprocher de la découverte dans certains de ces épanchements du facteur rhumatoïde, non retrouvé dans le sérum de notre malade.
- Dans tous les autres cas existait un épaississement fibroblastique sans corps ferrugineux visibles ; mais ceux-ci étaient apparents dans la fibrose pulmonaire sous-jacente. Faute d'avoir procédé à la numération des corps ferrugineux dans l'expectoration ou le liquide gastrique, nous n'avons pu établir de corrélation entre le degré de l'empoussiérage et les constatations histopathologiques, mais l'examen par les micro-méthodes physiques utilisées au C.E.R.C.H.A.R. permit d'identifier du chrysotile et de l'amphibole dans trois prélèvements pleuraux, (mais en quantité et à granulométrie plus faible que dans le tissu pulmonaire), du chrysotile seul dans le quatrième prélèvement.

L'évolution à long terme dans le plus ancien cas n'excède guère un an d'observation, et échappe à tout commentaire.

La révélation ultérieure d'un mésothéliome n'est pas exclue, et cette menace fut notre première préoccupation, conduisant à la thoracotomie pour biopsie pulmonaire et pleurale, et, chez trois d'entre eux à une décortication.

C O N C L U S I O N S

Le présent travail repose sur la contribution personnelle de treize observations concernant la pathologie pleurale de l'amiante.

1°) celle-ci nous fut révélée :

- pour une part, chez les travailleurs d'une entreprise de notre région.

- mais aussi pour une autre part, chez des patients n'ayant eu aucune exposition "professionnelle à l'asbeste".

Les travaux récents soulignent ce rôle souvent occulte de l'amiante à l'origine de processus pleuraux apparemment "primitifs" ou "idiopathiques".

2°) le même nombre de cas de mésothéliomes (trois) fut observé en trois ans dans la petite collectivité industrielle ci-dessus évoquée, que, pendant la même durée, sur tout le secteur de recrutement de notre centre hospitalier régional.

Ceci semble bien confirmer la fréquence toute particulière des mésothéliomes en milieu asbestosique, notion désormais bien acquise, au même titre que le délai semi-tardif d'apparition du mésothéliome vis-à-vis de la fibrose asbestosique, notion également admise que nous avons retrouvée.

3°) chez les trois sujets préalablement non exposés, l'asbeste, à des taux variables peut cependant être identifié sur les pièces de mésothéliome prélevées, grâce aux micro-méthodes d'analyse physique en usage au C.E.R.C.H.A.R., mais à des taux de granulométrie plus faibles.

4°) un cancer épidermoïde broncho-pulmonaire propagé à la plèvre fut observé chez un travailleur de l'amiante, exemple d'un processus broncho-pulmonaire malin induit par l'asbeste, dont les corps ferrugineux étaient visibles au sein du tissu néoplasique.

5°) une plaque hyaline de la plèvre pariétale justifia une thoracotomie car elle se signalait par une opacité étendue, dense et homogène, laissant craindre, chez ce travailleur de l'asbeste, un processus tumoral.

Une telle sémiologie radiologique n'est pas fréquente, de tels placards, lorsqu'ils ne sont pas calcifiés, demeurant dépourvue de toute expression radiologique.

6°) nous avons réuni en un an quatre pleurésies apparemment primitives, d'évolution bénigne, chez des travailleurs de l'amiante, répondant aux critères aujourd'hui reconnus à de tels épanchements : délai d'apparition tardif, évolution spontanément résolutive, mais torpide ou récidivante, liquide souvent séro-hématique et riche en éosinophiles.

La pratique systématique d'une thoracotomie, inspirée par l'éventualité d'un mésothéliome, permit, dans les quatre observations une étude histologique, ultra-structurale par les micro-méthodes d'analyse physique.

Les fibres d'amiante furent identifiées dans tous les cas dans la plèvre, mais en quantité, et à granulométrie plus faible, que dans le tissu pulmonaire voisin. Conformément aux notions aujourd'hui admises, les corps asbestosiques étaient présents à l'examen histologique de la fibrose pulmonaire sous-jacente, mais non dans le tissu pleural.

7°) nous ne trouvions, pour expliquer ces pleurésies "idiopathiques"

aucune des étiologies ordinaires : tuberculeuse, cancéreuse, cardio-vasculaire, mais un processus intercurrent pouvait être discuté dans nos quatre cas : polyarthrite rhumatoïde, bronchite chronique, rickettsiose, suppuration pleurale.

- 1 - ANSPACH (M.).

Sind pleuraverkalkungen pathognomonisch für eine asbestose ?

Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 1962, 19, p. 108 - 120.

- 2 - ANTON (H.C.).

Multiple pleural plaques.

Brit. J. Radiol., 1967, 40, p. 685-690.

- 3 - ANTON (H.C.).

Multiple pleural plaques : Part II.

Brit. J. Radiol., 1968, 41, p. 341-348.

- 4 - ARNAUD (A.) et coll.

Asbestose pleuropulmonaire et mésothéliome pleuropéritonéal malin.

J. F. M. C. T., 1969, 23, p. 85-94.

- 5 - AVRIL (J.).

L'asbestose.

Rev. Prat., 1967, 17, p. 3627-3643.

- 6 - BASSET (F.) et coll.

Le rôle de l'asbestose dans la provocation des tumeurs malignes diffuses de la plèvre.

Presse Med., 1965, 73, p. 2199-2204.

- 7 - BASSET (F.).

Corps asbestosiques dans la plèvre de malades décédés de mésothéliomes pleuraux diffus.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 537-542.

- 8 - BECK (E.G.), HOLT (P.F.), NASRALLAH (E.T.).
Effects of chrysotile and acid - treated chrysotile on macrophage cultures.
Brit. J. Ind. Med., 1971, 28, p. 179.
- 9 - BELLEAU (R.), GAENSLER (E.A.).
Mesothelioma and asbestosis.
Respiration, 1968, 25, p. 67-69.
- 10 - BERGE (M.), GRÖNTOFT (O.).
Cytologic diagnosis of malignant pleural mesothelioma.
Acta Cytol., 1965, 9, p. 207-212.
- 11 - BIEHL (F.).
Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la plèvre.
Thèse Médecine Nancy, 1957.
- 12 - BIGNON (J.) et coll.
Etude épidémiologique sur la fréquence de l'empoussiérage dû aux corps ferrugineux, asbestosiques ou d'autre nature, dans le poumon humain.
Colloque international sur les atmosphères polluées.
Paris le 26, 27, 28 - 11 - 1969.
- 13 - BIGNON (J.) et coll.
Application de microméthodes physiques à l'étude de l'empoussiérage pulmonaire (Microscopie optique, A T D, M S E, S O E).
Rev. Tub. Pneum., 1969, 33, p. 5-26.
- 14 - BIGNON (J.) et coll.
Méthode d'isolement et de concentration des corps ferrugineux du poumon humain. Leur fréquence et leur signification.
J. P. M., 1966, 11, p. 1-86.

- 15 - BIGNON (J.), GONI (J.), REMOND (G.).

Microscopie électronique à balayage et micro-analyseur à sonde électronique. Application à l'étude de corps ferrugineux du poumon humain.

Presse Med., 1970, 78, p. 880-884.

- 16 - BIGNON (J.) et coll.

Incidence of pulmonary ferruginous bodies in France.

Environ. Res., 1970, 3, p. 430-442.

- 17 - BIGNON (J.) et coll.

Mise en évidence des corps ferrugineux par microfiltration de l'expectoration. Corrélation avec le risque asbestosique.

Nouv. Presse Med., 1973, 2, p. 1697-1700.

- 18 - BLANC (Y.).

Contribution à l'étude des tumeurs pleurales primitives malignes.

Thèse médecine Montpellier, 1970.

- 19 - BLOCH.

Les néoplasmes primitifs de la plèvre.

Thèse Médecine Paris, 1905.

- 20 - BOERSMA (A.).

L'acide hyaluronique dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux.

Thèse Médecine Lille, 1970

- 21 - BOHLIG (H.), DALQUEN (P.), HAIN (E.).

Epidémiologie asbest bedingter Gesundheitsschäden.

Internist, 1972, 15, p. 316-326.

22 - BOLCK.

L'endothéliome.

Georg. Thiem Editeurs, Leipzig, 1952, p. 1-179.

23 - BORROW (M.) et coll.

Mésothélioma and its association with asbestosis.

J. A. M. A., 1967, 201, p. 587-589.

24 - BRAUER (L.).

Diagnostic exact des tumeurs pleurales.

Deutsch. Med. Wschr., 1912, 38, p. 1768-1793.

25 - BROUET (G.) et coll.

Calcifications pleurales associées à un empoussiérage asbestosique
détecté par l'examen de microprélèvements au microscope polarisant.

J. F. M. C. T., 1967, 21, p. 181-195.

26 - BROUET (G.) et coll.

Incidence sur la santé, de la pollution atmosphérique par l'asbeste
ou autre particules fibreuses.

Rev. Tub. Pneum., 1971, 36, p. 461-478.

27 - BRYKS (S.), BERTALANFFY (F.D.).

Cytodynamic reactivity of the mésothélium. Pleural reaction to
chrysotile asbestos.

Arch. Env. Hlth., 1971, 23, p. 469-472.

28 - BUCHANANN (W.D.).

Congrés International de Madrid 1963.

29 - CARTIER (P.).

Empoussiérage, facteur étiologique de l'asbestose et plaques pleu-
rales dans l'industrie de l'amiante.

Congrés International sur l'amiante, Caen 1964, p. 31-43.

- 30 - CASTELAIN (G.) et coll.

Cytodiagnostic des mésothéliomes pleuraux.

Presse Med., 1969, 77, p. 197-199.

- 31 - CHAHINIAN (PH.) et coll.

Les pleurésies asbestosiques non tumorales.

Rev. Fr. Malad. Resp., 1973, 1, p. 5-39.

- 32 - CHAMPION (P.).

Two cases of malignant mésothélioma after exposure to asbestos.

Amer. Rev. Resp. Dis., 1971, 103, p. 821-826.

- 33 - CHRETIEN (J.) et coll.

Mésothéliomes malins compliquant des séquelles de pneumothorax thérapeutique. A propos de 4 observations.

J. F. M. C. T., 1968, 22, p. 383-407.

- 34 - CHRETIEN (J.), DELOBEL (J.), BROUET (G.).

Données étiologiques concernant 15 observations de mésothéliomes malins de la plèvre.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 549-556.

- 35 - CLAGETT (O.T.), MAC DONALD (T.R.).

Localized fibrous mésothélioma of the pleura.

J. Thor. Surg., 1952, 24, p. 213-230.

- 36 - COLLINS (T.F.B.).

Pleural reaction associated with asbestos exposure.

Brit. J. Radiol., 1968, 41, p. 655-661.

- 37 - CRALLEY (L.J.) et coll.

Source and identifications of respirable fibers.

Amer. Ind. Hyg. Ass. J., 1968, 29, p. 129-135.

38 - CUTHBERT (J.).

Les dangers de l'amiante pour la santé publique.

Cah. Coll. Med. Hop. Paris, 1967, 8, p. 557-561.

39 - DALQUEN (P.), DABBERT (A.F.), HINZ (I.).

Zur epidemiologie der pleuramesotheliome. Vorläufiger bericht über
119 falle aus dem Hamburgern Raum.

Praxis. Pneum., 1969, 23, p. 547-58.

40 - DAVIS (J.M.G.).

Electron microscope studies of asbestosis in man and animals.

Biological effects of asbestos.

Ann..N.Y. Acad. Sci., 1965, 132, p. 98-111.

41 - DELARUE (J.), DEPIERRE (A.).

Contribution à l'étude des pleurésies cancéreuses cliniquement
primitives. Intérêt de la biopsie sous pleuroscopie.

J. F. M. C. T., 1956, 6, p. 653-663.

42 - DESBORDES (J.), TAYOT (J.), DOUSSET (G.).

Réflexions sur l'effet carcinogène de l'amiante.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 607-622.

43 - DESBORDES (J.) et coll.

Cancer primitif de la plèvre chez les asbestosiques.

J. F. M. C. T., 1967, 21, p. 106-122.

44 - DESBORDES (J.) et coll.

Données quantitatives et qualitatives de l'empoussiérage d'amiante
dans les mésothéliomes pleuraux.

Lyon Medi. Med., 1974, 10, 6 p.

45 - DOLL (R.)

Mortality from lung cancer in asbestos workers.

Brit. J. Ind. Med., 1955, 12, p. 81-86

- 46 - DROUET (P.L.) et coll.

Syndrome de Pancoast Tobias par fibrosarcome d'origine pleural.

Rev. Med. Nancy, 1950, 75, p. 258-261.

- 47 - DUTHOIT (A.).

Etude des glucoprotéines des épanchements pleuraux.

Thèse Médecine Lille, 1966.

- 48 - ECHEVARRIA (R.A.) AREAN (V.M.)

Ultrastructural evidence of secretory differentiation in a malignant pleural mesothelioma.

Cancer, 1968, 22, p. 323-332.

- 49 - EISENSTADT (H.B.)

Asbestos pleurisy.

Dis. Chest, 1964, 46, p. 78-81.

- 50 - EISENSTADT (H.B.)

Benign asbestos pleurisy.

J. A. M. A., 1965, 192, p. 419-421

- 51 - ELMES (P.C.), MAC CAUGHEY (W.T.E.), WADE (O.L.).

Diffuse mesothelioma of the pleura and asbestos.

Brit. Med. J., 1965, 1, p. 350-353.

- 52 - ELWOOD (P.C.), COCHRANE (A.L.).

A follow up study of workers from an asbestos factory.

Brit. J. Ind. Med., 1964, 21, p. 304-307.

- 53 - EVEN (R.).

Asbestose et cancer.

Nouv. Presse Med., 1973, 2, p. 1396-1397.

- 54 - EVEN (R.), SORS (CH).

Les mésothéliomes - Essai de classification anatomoclinique des tumeurs pleurales primitives.

Presse Med., 1959, 67, p. 2058-2061.

- 55 - FABER (V.), RASMUSSEN (K.N.).

Hyaluronic acid in 247 pleural fluids.

Scand. J. Resp. Dis., 1967, 48, P. 366-371.

- 56 - FOWLER (P.B.S.), SLOPER (J.C.), WARNER (E.C.).

Exposure to asbestos and mesothelioma of the pleura.

Brit. Med. J., 1964, 32, p. 211-213.

- 57 - GAENSLER (E.A.), ADDIGTON (W.W.).

Current concepts : asbestos or ferruginous bodies.

New- Eng. J. Med., 1969, 237, p. 488-492.

- 58 - GAENSLER (E.A.), KAPLAN (A.I.).

Asbestos pleural effusion.

Ann. Int. Med., 1971, 74, p. 178-191.

- 59 - GALY (P.), BRUNE (J.).

Pachypleurite maligne évoluant après exérèse d'une tumeur pleurale primitive circonscrite.

Lyon Med., 1963, 94, p. 419-422.

- 60 - GALY (P.).

Le diagnostic des tumeurs pleurales primitives ou soi disant telles.

J. Med. Bordeaux, 1961, 138, p. 1261-1275.

- 61 - GAZZANIGA (G.).

Tumore primitivo della pleura.

Giorn. Ital. Del Tuberc., 1952, 6, p. 344-346.

- 62 - GELL HORN (A.) et coll.

The use of quinacrine in the control of recurrent neoplastic effusions ;
a primary report.

Dis. Chest, 1961, 39, p. 165-176.

- 63 - GLOYNE (S.R.).

The morbid anatomy and histology of asbestosis.

Tubercle, 1933, 14, p. 445-451, p. 493-497, p. 550-555.

- 64 - GONI (J.) et coll.

Possibilités actuelles d'identification des corps ferrugineux du
poumon humain par la microsonde électronique et le microscope
électronique à balayage.

Rev. Tub. Pneum., 1972, 36, p. 1223-1236.

- 65 - GOUGH (J.).

Differential diagnosis in the pathology of asbestosis.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 132, p. 368-372.

- 66 - GRACEY (D.R.) et coll.

Pulmonary complications of asbestos exposure.

Chest, 1971, 59, p. 77-81.

- 67 - GROSS (P.), CRALLEY (L.J.), de TREVILLE (R.T.P.).

"Asbestos bodies" : Their non specificity.

Amer. Ind. Hyg. Ass. J., 1967, 28, p. 541-542.

- 68 - GROSS (P.), de TREVILLE (R.T.P.).

Experimental asbestosis.

Arch. Env. Hlth., 1967, 15, p. 343-355.

- 69 - GROSS (P.) et coll.

Pulmonary ferruginous bodies.

Arch. Path., 1968, 85, p. 539-546.

- 70 - HARINGTON (J.S.), WAGNER (J.C.) SMITH (M.).

The detection of hyaluronic acid in pleural fluids of cases with diffuse pleural mesotheliomas.

Brit. J. Exper. Path., 1963, 44, p. 81-83.

- 71 - HARINGTON (J.S.), ROE (J.C.).

Studies of carcinogenesis of asbestos fiber and their natural oils.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 132, p. 439-450.

- 72 - HARINGTON (J.S.), GILSON (J.C.), WAGNER (J.C.).

Asbestos and mesothelioma in man.

Nature, 1971, 232, p. 54-55.

- 73 - HARINGTON (J.S.), MILLER (K.), MAC NAB (G.).

Hemolysis by asbestos.

Env. Res., 1971, 4, p. 95-117.

- 74 - HAVEZ (R.) et coll.

Le diagnostic biochimique du mésothéliome pleural.

Lille Med., 1967, 12, p. 460-466.

- 75 - HEISE, TRUDEAU.

Mesothelioma of the pleura.

Am. Rev. Tub., 1927, 16, p. 92-99.

- 76 - HERTZOG (P.) et coll.

Plaques pleurales, pariétales fibrohyalines.

J.F.M.C.T., 1972, 26, p. 59-70.

- 77 - HOCHBERG (L.A.).

Mesothelioma of the pleura.

Am. Rev. Tub., 1951, 63, p. 150-173.

- 78 - HOLT (P.F.), MILLS (J.), YOUNG (D.K.).

The early effects of chrysotile asbestos dust on the rat lung.

J. Path. Bact., 1964, 87, p. 2523.

- 79 - HOURIHANE (D.O'B.).

The pathology of mesothelioma and an analysis of their association with asbestos exposure.

Thorax, 1964, 19, p. 268-278.

- 80 - HOURIHANE (D.O'B.), LESSOF (L.), RICHARDSON (P.C.).

Hyaline and calcified plaques as an index of exposure to asbestos.

A study of radiological and pathological feature of 100 cases with a consideration of epidemiology.

Brit. Med. J., 1966, 1, p. 1069-1074.

- 81 - HUGUENIN - DUMITTAN (S.A.).

Les mésothéliomes pleuraux.

Schweiz. Med. Wschr., 1968, 98, p. 215-227

- 82 - ISRAEL - ASSELAIN (R.) et coll.

Les calcifications pleurales.

Rev. Tub. Pneum., 1969, 33, p. 853-878.

- 83 - JAGUEUX (M.), PIERON (R.), COSSET (J.M.).

Données actuelles sur les mésothéliomes malins.

Caractérisation histochimique de l'acide hyaluronique.

J.F.M.C.T., 1972, 26, p. 5-23.

- 84 - JOHAN (Z.) et coll.

Etudes physico chimiques de l'évolution du chrysotile en présence d'acides organiques.

Rev. Tub. Pneum., 1972, 36, p. 1249-1258.

85 - JUSTIN BESANCON, BROUET (G.), CHRETIEN (J.).

Deux observations d'hémothorax spontané révélateur de tumeur maligne de la plèvre.

J.F.M.C.T., 1954, 8, p. 616-632.

86 - KADENDE (P.).

Mésothéliome pleural malin primitif. A propos de 4 observations.

Thèse médecine Besançon, 1971.

87 - KANAZAWA (K.) et coll.

Migration of asbestos fibers from subcutaneous injection sites in mice.

Brit. J. Cancer, 1970, 24, p. 96-106.

88 - KAY (S.), SILVERBERG (S.G.).

Ultrastructural studies of a malignant fibrous mesothelioma of the pleura.

Arch. Path., 1971, 92, p. 449-455.

89 - KENDALL (B.), CAPLIN (M.).

Pleural calcifications.

Brit. J. Dis. Chest, 1967, 61, p. 126-130.

90 - KIVILUOTO (R.).

Pleural calcifications as a roentgenologic sign of non occupational endemic anthophyllite asbestosis.

Acta. radiol., 1960 (suppl.), 194, p. 1-67.

91 - KIVILUOTO (R.), MEURMAN (I.).

Results of asbestos exposure in Finland. Proceedings of International Conference on Pneumoconiosis.

Department of Mines - Republic of South Africa, 1969.

92 - KLEINFELD (M.).

Pleural calcification as a sign of silicatosi.

Am. J. Med. Sc., 1966, 251, p. 215-224.

- 93 - KLEMPERER (P.), RABIN (C.B.).
Primary neoplasms of the pleura.
Arch. of Path., 1931, 11, p. 385-412.
- 94 - KLOSTERKROTTER (W.).
L'élimination des poussières difficilement solubles hors de la zone
respiratoire des poumons.
Poumon et Coeur, 1967, 23, p. 1229-1245.
- 95 - KOUVO (O.).
Mineralogical appendix.
Acta. radiol., 1960, (suppl), 194, p. 61-63.
- 96 - LAMY (P.) et coll.
Difficultés du diagnostic des mésothéliomes pleuraux primitifs.
Ann. Med. Nancy, 1965, 4, p. 238-248.
- 97 - LAMY (P.) et coll.
Les pleurésies hémorragiques.
Monographie Nancy, 1965, Editions Thomas.
- 98 - LANE (R.E.) et coll.
Hygiène standard for chrysotile asbestos dust.
Ann. Occup. Hyg., 1968, 11, p. 47-49.
- 99 - LANGER (A.M.), SELIKOFF (I.J.), SASTRE (A.).
Chrysotile asbestos in the lungs of persons in New York City.
Arch. Environ Hlth., 1971, 22, p. 348-361.
- 100 - LEBAHR (J.).
Le problème de l'amiante et du cancer en France et à l'étranger.
Arch. Med. Chir. Normandie, 1967, 173, p. 183.

101 - LE BOUFFANT (L.) et coll.

L'isolement des particules fibreuses d'origine pulmonaire et leur identification par diffraction des rayons X et des électrons.

Rev. Tub. Pneum., 1972, 36, p. 1237-1248.

102 - LE BRIGAND (H.), BASSET (F.), MERLIER (M.), RENAULT (P.), SORS (CH.), TURIAF (J.), VERLEY (J.), CHOUBRAC, CHRETIEN, DESBORDES, LAROCHE, PIERRE-BOURGEOIS, TAYOT.

Table ronde sur les tumeurs de la plèvre.

Cah. Med., 1971, 12, p. 447-464.

103 - LEICHER (F.).

Primärer deckzellentumor des bauchgells bei asbestos.

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 1954, 13, P. 382.

104 - LEMENAGER (J.), BENARD (Y.), LALAUE (J.).

La pathologie pleurale de l'amiante.

Cah. Med., 1974, 15, p. 289-296.

105 - LESOBRE (R.) et coll.

Les calcifications pleurales au cours de l'asbestose.

Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Sec. Soc., 1967, 28, p. 749-766.

106 - LESOBRE (R.), HADENGUE (A.), LEGRAND (M.).

Les manifestations pleurales de l'asbestose.

Nouv. Presse Med., 1973, 2, p. 1491-1494.

107 - LIEBEN (J.), PISTAWKA (H.).

Mésothélioma and asbestos exposure.

Arch. Environ. Hlth., 1967, 14, p. 559-63.

108 - LONGLEY.

The many faces of asbestos disease.

Med. J. Australia, 1969, 2, p. 1063-1066.

109 - LOUVET (H.) et coll.

A propos d'un cas de mésothéliome pleural diffus avec métastases.

Ouest Med., 1968, 21, p. 1205-1210.

110 - LYNCH (K.M.), SMITH (W.A.).

Pulmonary asbestosis, carcinoma of lung in asbesto-silicosis.

Am. J. Cancer, 1935, 24, p. 56-64.

111 - MAC DONALD (A.D) et coll.

Epidemiology of primary malignant mesothelial tumors in Canada.

Proceedings of International Conference on pneumoconiosis,

Department of Mines. Republic of South Africa 1969.

112 - MAC EWEN (J.) et coll.

Mesothelioma in Scotland.

Brit. Med. J., 1970, 4, p. 575-578.

113 - MACKLER (A.D.) et coll.

L'asbeste chrysotile dans l'air ambiant des centres urbains des
Etats-Unis.

Rev. Tub. Pneum., 1972, 36, p. 1193-1202.

114 - MANN (R.H.), GROSH (J.L.), O'DONNEL (W.M.).

Mesothelioma associated with asbestosis. A report of 3 cases.

Cancer, 1966, 19, p. 521-526.

115 - MATTSON (S.B.), RINGQVIST (T.).

Pleural plaques and exposure to asbestos.

Scand. J. Resp. Dis., 1970, (suppl.) 75, p. 1-41.

116 - MAXIWOV (A.).

Mesothelioma.

Arch. Exper. Zellforsch., 1927, 4, p. 1-42.

- 117 - MERLIER (M.), LE BRIGAND (H.), WAPLER (C.).

Chirurgie des tumeurs pleurales primitives.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 521-527.

- 118 - MEURMAN (L.).

Asbestos bodies and pleural plaques in a finnish series of autopsies cases.

Acta. Path. Micro-Scan., 1966, (suppl.) 181, p. 8-107.

- 119 - MEYER (K.), CHAFFEE (E.).

Hyaluronic acid in pleural fluid associated with malignant tumor involving pleura and peritoneum.

J. Biol. Chem., 1940, 133, p. 83-91.

- 120 - MIECH (G.) et coll.

Etude anatomo-clinique de 10 mesotheliomes pleuraux diffus.

J.F.M.C.T., 1970, 24, p. 105-117.

- 121 - MILNE (J.).

Fifteen cases of pleural mesothelioma associated with occupational exposure to asbestos in Victoria.

Med. J. Australia, 1969, 56, p. 669-673.

- 122 - MOLINA (CL.) et coll.

Notre expérience en polychimiothérapie des tumeurs malignes endo-thoraciques.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 103-109.

- 123 - MOLINA (CL), DELAGE (J.), MERCIER (R.).

Les tumeurs pleurales primitives.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 487 - 491.

- 124 - MOREL, POGGLIOLI, ESPIRALIE.

Cancer primitif de la plèvre et syndrome de Pancoast Tobias.

Soc. Fr. Path. Resp., 11 Mai 1952.

- 125 - NAVRATIL (M.), TRIPPE (F.).

A survey of pleural thickenings. Its relation to asbestos exposure and previous pleural disease.

Environ. Resp. 1972, 5, p. 142-151.

- 126 - NAVRATIL (M.), TRIPPE (F.).

Prevalance of pleural calcifications in persons exposed to asbestos dust and in the general population in the same district.

Environ. Resp., 1972, 5, p. 210-216.

- 127 - NAYLOR (B.).

The exfoliative cytology of diffuse malignant mesothelioma.

J. Path. Bact., 1963, 86, p. 293-298.

- 128 - NEWHOUSE (M.L.), THOMPSON (H.).

Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area.

Brit. J. Ind. Med., 1965, 22, p. 261-269.

- 129 - NEWHOUSE (M.L.).

A study of the mortality of workers in an asbestos factory.

Brit. J. Ind. Med., 1969, 26, p. 294-301.

- 130 - O'DONNEL (W.M.), MANN (R.H.), GROSH (J.L.).

Asbestos, an extrinsic factor in the pathogenesis of bronchogenic carcinoma and mesothelioma.

Cancer, 1966, 19, p. 1143-1148.

- 131 - OELS (H.C.) et coll.

Diffuse malignant mesothelioma of the pleural. A review of 37 cases.

Chest, 1971, 60, p. 564-570.

132 - OWEN (W.G.).

Diffuse mesothelioma and exposure to asbestos dust in the Meyerside Area.

Brit. Med. J., 1964, 2, p. 214-218.

133 - PERSONNE (C.), HERTZOG (P.), TOTY (L.).

Les calcifications pleurales.

Rev. Tub. Pneum. 1969, 33, p. 879-894.

134 - PFEIFFER et WEISS.

Images radiologiques des tumeurs pleuropulmonaires.

Forsch. Roentgl, 1952, 76, p. 460-473.

135 - PLANTEYDT (H.T.).

Mésothéliome et corps asbestosiques dans l'expectoration des travailleurs d'un chantier naval.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 545-547.

136 - PORIN (J.), LEMENAGER (J.) et coll.

Contribution à l'étude de l'asbestose pulmonaire.

J.F.M.C.T., 1964, 18, p. 633-677.

137 - RASMUSSEN (K.N.), FABER (V.).

Hyaluronic acid in 247 pleural fluids.

Scand. J. Resp. Dis., 1967, 48, p. 366-371.

138 - RAUNIO (V.).

Occurrence of unusual pleural calcifications in Finland. Studies on atmosphere pollution caused by asbestos.

Ann. Med. Int. Fenniae, 1966, 55, suppl. 47.

- 139 - ROBERTS (W.C.), FERRANS (V.J.).

Pure collagen plaques on the diaphragm and pleura.

Gross histologic and electron microscopic observations.

Chest, 1972, 61, p. 357-360.

- 140 - ROCHLIN (D.B.), SMART (C.R.), WARNER (D.E.).

The control of recurrent malignant effusions using quinacrine hydrochloride.

Surg. Gyn. Obs., 1964, 118, p. 991-994.

- 141 - ROITZCH (E.).

Zur frage der Koinzidenz von asbestos und mesotheliom.

Zbl. Allg. Path. Anat., 1966, 108, p. 521-523.

- 142 - ROUJEAU (J.).

Les tumeurs primitives de la plèvre.

Cah. Med., 1971, 12, p. 465-472.

- 143 - RUBINO (G.F.), SCANSETTI (G.), DONNA (A.).

Epidemiology of pleural mesothelioma in North Western Italy.

Brit. J. Ind. Med., 1972, 29, p. 436-442.

- 144 - SANTY (P.).

Les tumeurs primitives localisées de la plèvre. A propos de 7 cas.

Sem. Hop. Paris, 1954, 20, p. 1233-1253.

- 145 - SARGENT (E.N.), JACOBSON (G.), WILKINSON (E.E.).

Diaphragmatic pleural calcifications following short occupational exposure to asbestos.

Amer. J. Roentg. Rad. Ther. Nuc1. Med., 1972, 115, p. 473-478.

- 146 - SCHLIENGER (M.) et coll.

Mésothéliomes pleuraux malins.

Bull. Cancer, 1969, 56, p. 265-308.

147 - SEBALD (M.).

Contribution à l'étude des corps asbestosiques.

Thèse Médecine Paris, 1957.

148 - SELIKOFF (I.J.), CHURG (J.), HAMMOND (E.C.).

Asbestos exposure and neoplasia.

J.A.M.A., 1964, 188, p. 22-26.

149 - SELIKOFF (I.J.), CHURG (J.), HAMMOND (E.C.).

Relation between exposure to asbestos and mesothelioma.

New. Engl. J. Med. , 1965, 272, p. 560-565.

150 - SELIKOFF (I.J.) et coll.

Asbestosis and neoplasia.

Amer. J. Med., 1967, 42, p. 487-496.

151 - SELIKOFF (I.J.), HAMMOND (E.C.), CHURG (J.).

Asbestos exposure, smoking and neoplasia.

J.A.M.A., 1968, 204, p. 106-112.

152 - SELIKOFF (I.J.), HAMMOND (E.C.).

Environmental epidemiology. Community effects of an occupational environmental asbestos exposure.

Amer. J. Publ. Hlth., 1968, 58, p. 1658-1666.

153 - SERGENT (E.), KOURILSKY (R.).

Contribution à l'étude de l'endothéliome pleural. Images radiologiques et pleuroscopiques.

Presse Med., 1959, 47, p. 257-259.

154 - SHEERS (G.), TEMPLETON (A.R.).

Effects of asbestos in dockyard workers.

Brit. Med. J., 1968, 3, p. 574-579.

155 - SLUIS - CREMER (G.K.).

Asbestosis in South Africa; certain geographical and environmental considerations.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 132, p. 215-234.

156 - SLUIS - CREMER (G.K.), WEBSTER (I.).

Acute pleurisy in asbestos exposed persons.

Environ. Res., 1972, 5, p. 380-392.

157 - SMITH (W.E.) et coll.

Mesothelioma in hamster following intrapleural injection of asbestos.

J. Mount. Sinai Hosp., 1965, 32, p. 1-8.

158 - SMYTH (N.P.) et coll.

Pulmonary asbestosis.

Chest, 1971, 60, p. 270-273.

159 - SORS (CH.).

Les tumeurs malignes de la plèvre. Etude anatomoclinique.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 493-503.

160 - SORS (CH.).

Les mésothéliomes des cavités coelomiques.

Ann. Anat. Path., 1956, 1, p. 189-209.

161 - STEWART (M.J.).

Méthode de concentration pour la démonstration des corps asbestosiques dans les crachats.

J. Path. Bact., 1929, 32, p. 172.

162 - STOEENNER (P.) et coll.

Notions d'ultrastructure pleurale : les mésothéliomes.

Presse Med., 1970, 78, p. 1403-1408.

- 163 - STÖSSEL (H.G.), DALQUEN (P.), CARSTENS (U.).

Zur frage des pleuramesothelioms bei Werftarbeitern.

Fortschr. Geb. Röntgenstrahl Nuklear M. Dsch., 1972, 116, p. 41-45.

- 164 - STOUT (A.P.), MURRAY (M.R.).

Localized pleural mesothelioma. Investigation of its characteristics and histogenesis by the method of tissue culture.

Arch. Path., 1962, 34, p. 954-961.

- 165 - SUNDERMAN (F.).

Nickel carcinogenesis.

Dis. Chest, 1968, 54, p. 527-534.

- 166 - SUZUKI (Y.), CHURG (J.).

Structure and development of the asbestos body.

Amer. J. Path., 1969, 55, p. 79-90.

- 167 - TAYOT (J.) et coll.

Mésothéliome pleural et asbestose.

J.F.M.C.T., 1966, 20, p. 757-771.

- 168 - THOMPSON (M.E.), BROMBERG (P.A.), AMENTA (J.S.).

Acid mucopolysaccharids determination. A useful adjunct for the diagnosis of malignant mesothelioma with effusion.

Amer. J. Clin. Path., 1969, 52, p. 335-339.

- 169 - THOMSON (J.C.), KASCHULA (R.O.C.), Mc DONALD (R.R.).

Asbestos as a modern urban hazard.

S. Afr. Med. J., 1963, 37, p. 77-81.

- 170 - TOURAINE (R.), LECLERC.

Les calcifications pleurales.

Rev. Lyon Med., 1967, 16, p. 803-815.

- 171 - TURIAF (J.), CHABOT (J.), BASSET (F.).

Cancer bronchique et mésothéliome pleural asbestosiques.

Poumon et Coeur, 1968, 24, p. 559-581.

- 172 - TURIAF (J.) et coll.

Le rôle de l'asbestose dans la provocation des tumeurs malignes diffuses de la plèvre. "Mésothéliome pleural".

Presse Med., 1965, 73, p. 2199-2204.

- 173 - TURIAF (J.).

Mésothéliome pleural et asbestose.

Med. Int., 1971, 6, p. 153-164.

- 174 - UTIDJAN (M.B.), GROSS (P.), de TREVILLE (R.T.P.).

Ferruginous bodies in human lungs at autopsy.

Arch. Environ. Hlth., 1968, 17, p. 327-333.

- 175 - VOOG (R.), COUDERC (P.), CABANEZ (G.).

Le mésothéliome pleural : étiologie exceptionnelle du pneumothorax spontané.

J.F.M.C.T., 1967, 21, p. 448-461.

- 176 - WAGNER (J.C.), SLEGGs (C.A.), MARCHAND (P.).

Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape province.

Brit. J. Ind. Med., 1960, 17, p. 260-271.

- 177 - WAGNER (J.C.), MUNDAY (D.E.), HARRINGTON (J.S.).

Histochemical demonstration of hyaluronic acid in pleural mesothelioma.

J. Path. Bact., 1962, 84, p. 73-78.

- 178 - WAGNER (J.C.)

Asbestos dust exposure and malignancy.

Congrès International sur l'amiante, Caen 1964, p. 79-81.

179 - WAGNER (J.C.).

Epidemiology of diffuse mesothelial tumors : evidence of an association from studies in South Africa and the United Kingdom.

Biological effects of asbestos.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 132, p. 575-578.

180 - WAGNER (J.C.), BERRY (G.).

Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos.

Brit. J. Cancer, 1969, 23, p. 567-81.

181 - WAGNER (J.C.), GILSON (J.C.), BERRY (G.).

Epidemiology of asbestos cancers.

Brit. Med. Bull., 1971, 27, p. 71-76.

182 - WEBER (A.L.), HELLER (R.M.), JANOWER (M.L.).

The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma.

Am. J. Roentg. Rad. Nucl. Med., 1970, 108, p. 53-59.

183 - WEBSTER (I.)

Asbestos exposure in South Africa. Annual report of the pneumoconiosis research unit of the South African council for scientific and industrial research.

Johannesburg 1965, South Africa.

184 - WIECKING (D.K.).

Pulmonary asbestosis with metastatic mesothelioma.

Amer. J. Surgeon., 1966, 32, p. 308-312.

185 - WILLIS (R.A.)

Pathology of tumors.

1948, C.V. Mosby Cie, Saint-Louis.

186 - WITHWELL (F.), RAWCLIFFE (R.M.)

Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure.

Thorax, 1971, 26, p. 6-22.

187 - WRIGHT (G.W.).

Asbestos and health in 1969.

Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, 100, p. 467-479.

188 - YOUNG.

Experimental production of metaplasia and hyperplasia in the
serosal endothelium of the rabbit.

J. Path. Bact., 1928, 21, p. 265

189 - ZUCK (P.).

Contribution à l'étude des mésothéliomes malins de la plèvre chez
l'adulte.

Thèse médecine Nancy, 1973.

190 - Rapports du C.I.R.C. Lyon 1973.

191 - Rapports sur le premier Congrès Européen de l'académie Internationale
de médecine et chirurgie thoracique.

Nice 1973.

192 - Réunion de la société de pneumologie de l'Ouest (23.11.1974).

Communication orale de Messieurs FONDIMARE.

SEBASTIEN.

LE BOUFFANT.

TAYOT.

LALAUDE.

193 - BENARD (U.) LALAUDE (J.) MOUCHEL (J.) BOREL (B.)

Les mésothéliomes pleuraux. A propos de 2 cas. Ouest-Med,

1971, 24, p. 2355-2362.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

